

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE ETİYOLOJİ
VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜNTÜLÜ GÖKDOĞAN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. TUĞBA HİRFANOĞLU**

ANKARA - 2013

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE ETİYOLOJİ
VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜNTÜLÜ GÖKDOĞAN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. TUĞBA HİRFANOĞLU**

ANKARA - 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel desteklerinin yanı sıra anlayışlarını da esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Tuğba Hirfanoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma ve yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

Bugüne kadar her elimi uzattığımda hazır bulunan, tezimi hazırlamamda manevi desteğini hiç esirgemeyen canım iki anneme, babama, kardeşime, büyük aileme,

Bana olan sevgi ve desteğini bir an olsun esirgemeyen, her zorluk ve mücadelede yanımda olan biricik eşim, hayat arkadaşım Mustafa Gökdoğan'a,

Ve hayat ışığım, yaşam sevincim, çalışma şevkim canım kızım Berika'ma sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Güntülü GÖKDOĞAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ	3
2.2. YENİDOĞAN DÖNEMİ NÖBETLERİ	5
2.3. YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN FİZYOpatOLOJİSİ	7
2.4. YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN KLİNİK SINIFLAMASI	13
2.4.1. Subtle (Amorf-fragmenter) Nöbetler	13
2.4.2. Klonik nöbetler	14
2.4.3. Tonik Nöbetler.....	14
2.4.4. Myoklonik Nöbetler.....	14
2.4.5. Erken Epilepsi Sendromları	15
2.4.6. Yenidoğan Nöbetleriyle Karışabilecek Durumlar	16
2.5. YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN KLİNİK SONUÇLARI.....	17
2.6. YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE ETİYOLOJİ.....	18
2.7. YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE TANI VE PROGNOStİK ÖNEME SAHİP FAKTÖRLER	24
2.8. YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE TANI.....	28
2.9. YENİDOĞAN KONVÜLSİYONLARINDA TEDAVİ.....	28
2.9.1. Antiepileptik İlaç Tedavisi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	33
3.2. NÖBET SINIFLAMASI	35

3.3. EEG İNCELEMESİ	35
3.4. RADYOLOJİK İNCELEMELER.....	36
3.5. NÖRO-PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRME	37
3.6. NÖROLOJİK PROGNOZ-SONUÇLAR.....	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	61
7. KAYNAKLAR.....	64
8. ÖZET	77
9. SUMMARY	79
10. ÖZGEÇMİŞ.....	80

KISALTMALAR

YD	: Yenidoğan
SSS	: Santral sinir sistemi
EEG	: Elektroensefalogram
ATP	: Adenozin trifosfat
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
GABA	: Gama amino bütirik asit
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
AMPA	: 2-amino-3-(3-hidroksi-5-metil-isoksazol-4-) propanoik asit
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
İKK	: İntrakranyal kanama
DGTT II	: Denver Gelişimsel Tarama Testi II
TFUSG	: Transfontanel Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. SSS'nin embriyolojik gelişimi	3
Şekil 2. Embriyolojik dönemde beyin gelişim bölümleri	5
Şekil 3. YD döneminde nörotransmitterlerin fizyolojik durumu	9
Şekil 4. Nöbet patofizyolojisi.....	10
Şekil 5. Olguların etyolojik dağılımı.....	45

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	YD nöbetlerinin ortaya çıkış zamanına göre etyolojik dağılımı.....	18
Tablo 2.	Yenidoğan nöbetlerinde etiyolojik dağılım.....	24
Tablo 3.	Yenidoğan nöbetlerinden sonra erken prognostik faktörlerin skorlama sistemi	26
Tablo 4.	Olguların nörolojik muayeneleri	40
Tablo 5.	Nöbet başlangıç zamanı.....	40
Tablo 6.	Olguların nöbet sınıflaması	41
Tablo 7.	Yenidoğan döneminde çekilen EEG sonuçları.....	41
Tablo 8.	Nöbetlerin medikal tedaviye yanıtı	42
Tablo 9.	Olguların 2., 6., 12. ve 24. ayda çekilen Kraniyal MRG bulguları.....	43
Tablo 10.	Olguların Nöbet etiyolojisi dağılımı.....	44
Tablo 11.	Olguların 12. ve 24. ayda prognoz durumları	46
Tablo 12.	Yenidoğan dönemindeki EEG- 12. ay nörolojik durum karşılaştırması.....	46
Tablo 13.	Yenidoğan dönemindeki EEG- 24. ay nörolojik sonuç karşılaştırması.....	47
Tablo. 14.	MRG bulguları ile - 24. ay nörolojik sonuçlarının karşılaştırması.....	48

1. GİRİŞ

Yenidoğan dönemi, yaşamsal işlevlerin kendi başına sürdürülmeye başladığı önemli bir devredir. Bu dönemde karşılaşılan birçok etken hayatın ileri dönemlerinde kalıcı bozukluklara neden olabilir. Yenidoğan döneminde sık karşılaşılan ve farklı sebeplere bağlı olarak gelişen, önemli bir klinik semptom olan nöbetler de bunlardan biridir. Bu dönemde geçirilen nöbetler, tedavisi güç sekillere neden olabildiklerinden dikkatle araştırılması gerekir.

Yenidoğan nöbetleri özellikleri, tedavileri, prognozları açısından diğer yaş grubunda görülen nöbetlerden farklı bir grup oluştururlar. Etiyolojik nedenlerin belirlenmesi, uygun tedavi yaklaşımlarının hızla gerçekleştirilmesi açısından önem taşır.

Etiyolojinin saptanması prognoz açısından da önem taşıyacağından, yenidoğan döneminde nöbet gelişmesine yol açabilecek nedenlerin iyi bilinmesi ve tedavinin hızla planlanarak gerçekleştirilmesini sağlayacaktır. Yenidoğan dönemi nöbetlerinde en önemli sorun prognozun ne olacağıdır. Prognozu bilmek; tedavinin başlanması, devam şekli ve sonlandırılması açısından da büyük önem taşır. Ayrıca prognoz konusunda bilgi sahibi olmak, bazen gereksiz ilaç kullanımını engelleyeceği gibi, hastanın epilepsi olarak takip edilmesine de engel olacaktır. Olguların sık aralarla izlenmesi, nörolojik ve psikomotor gelişimlerinin değerlendirilmesi, prognozun erken ve doğru saptanmasında yardımcıdır.

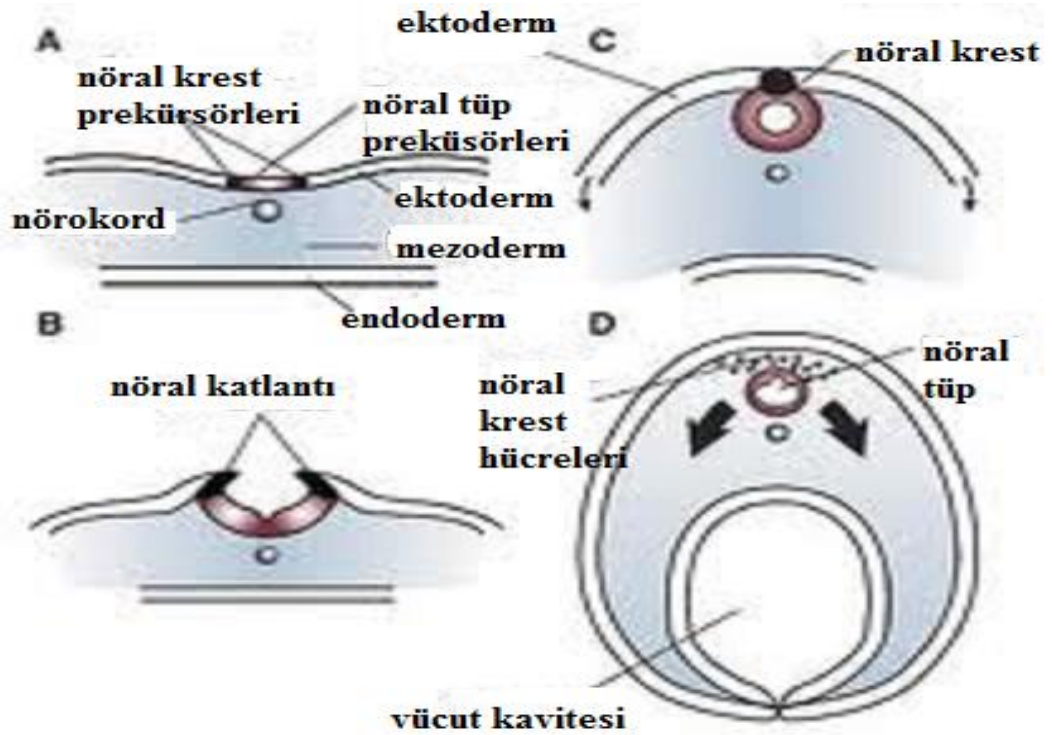
Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Yenidoğan Yoğun Bakım ve Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı'nda

nöbet geçirme nedeni ile takip edilen 108 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Birincil olarak nöbet etiyolojileri, prognozları ve prognozla ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tezimizin, çocuk hekimliğinde karşımıza sık problemler olarak çıkan yenidoğan dönemine ait nöbetler konusunda aydınlatıcı ve yararlı olacağı kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Fertilizasyondan yaklaşık 18 gün sonra sinir sistemi morfogenez başlar. Üçüncü haftanın sonuna doğru sinir katlantıları oluşur ve 20. günde sinir orta hatta doğru yaklaşır. 23. günde katlantıların birleşmesi tamamlanır ve nöral tüp oluşur.

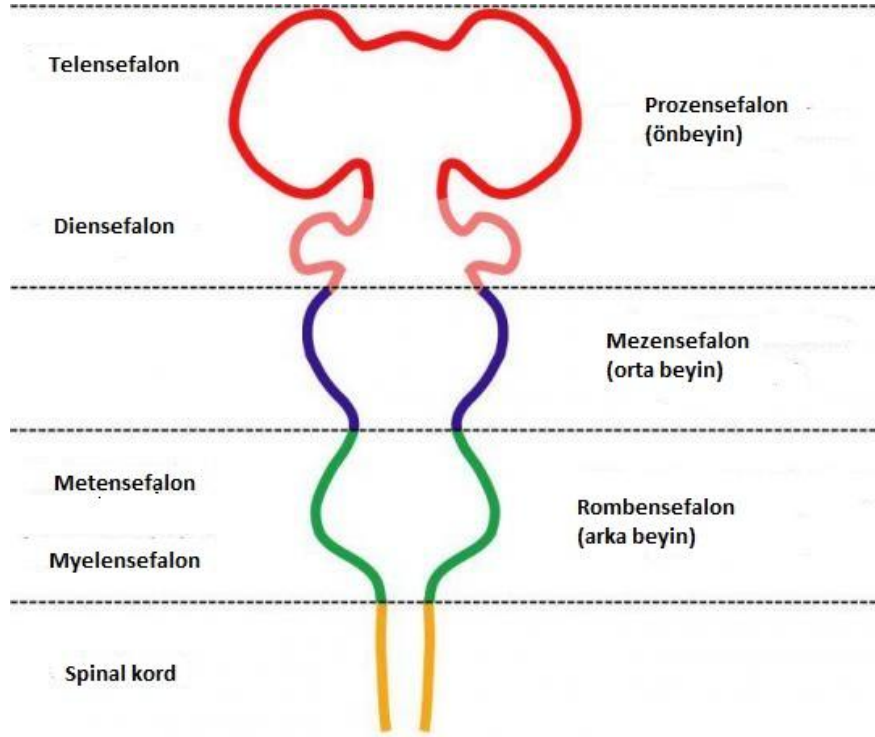


Şekil 1. SSS'nin embriyolojik gelişimi (1)

Sinir katlantıları orta hatta yükselirken bu çıkıntıdaki hücreler farklılaşır ve aşağı mezoderme doğru göç eder. Tüp kapanırken kuyruk bölümünden medulla spinalis, baş bölümünden ise beyin lobları gelişecek şekilde gelişimini tamamlar. Beşinci haftanın sonuna kadar 42-44 çift somit oluşur. Nöral tüp oluşumundan

kısa bir süre sonra ektodermden ayrılır. Mezankim içine gömülür. Beyin ve spinal korddan oluşan merkezi sinir sistemine dönüşür. Nöral tüpün lümeni, spinal kordun santral kanalı ve beyin ventriküllerine dönüşür. Kıvrılma süresince bazı hücre gruplarının formasyonu ile oluşan nöral taç hücreleri ise daha sonra periferik sinir sisteminin büyük kısmını oluşturur.

Gelişimin ilerlemesi ile nöral tüpün duvarı kalınlaşır ve santral kanalın sınırını oluşturan ventriküler intermediate marginal zona dönüşür. Ventriküler zondan nöronların migrasyonu ile spinal kordun beyaz maddesine dönüşecek marginal zonu oluştururlar. Dorsalden duyuşal imputlarla ilişkili dorsal gri boynuzlar, ventralden motor imputlarla ilişkili ventral ve lateral gri boynuzlar gelişir. 24. haftada spinal kord S1 düzeyine kadar uzanır. Yenidoğanda medulla spinalis L3 seviyesindeyken erişkinde L1 seviyesine çıkar. Beyin servikal ve orta beyin fleksuraları oluştuğunda prozensefalon, mezensefalon ve romboensefalon olarak parçalara ayrılır. Daha sonra bu 3 bölüm ön beynin telensefalon ve diensefalon arka beynin de metensefalon ve myelensefalon olarak bölünmesiyle 5 bölüme ayrılır.



Şekil 2. Embriyolojik dönemde beyin gelişim bölümleri (1)

Merkezi sinir sisteminin büyüme ve gelişme hızı doğumdan sonraki ilk aylarda çok hızlıdır. Myelinizasyon gebeliğin 2. trimesterinde başlar ve erişkinliğe kadar devam eder. Yenidoğan döneminde korteks iyi gelişmemiştir (2). Devam eden myelinizasyon ve dendritik süreçlerin aşırı işlenmesi sonucu ilk yılda beyin hızla büyür(2). Bu nedenle bu dönem dış ve iç nedenlerle oluşacak travmaya ve ileride oluşacak şekillere oldukça duyarlıdır.

2.2. YENİDOĞAN DÖNEMİ NÖBETLERİ

Doğumu izleyen ilk 28 gün olarak tanımlanan yenidoğan döneminde bebeğin yaşamsal fonksiyonlarını geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz etkileyebilecek bazı iç ve dış etkenlere maruz kalınabilir. Bu etkenlerin erken

tanınamaması durumunda bebekte kalıcı hasarlar oluşabilir. Yenidoğan nöbetleri de bu duruma yol açan en önemli nedenlerden biridir.

Nöbetler, yenidoğan döneminde nörolojik disfonksiyonun en yaygın ve en duyarlı klinik bulgularından biridir (3). Nöbet geçiren yenidoğan neonatal ölüm, nörolojik bozukluk, gelişme geriliği ve geç dönem epilepsi açısından risk altındadırlar (3,4,5). Yenidoğan döneminde nöbet görülme oranı tüm canlı doğumların %0.2-1.6'sı arasında bildirilmektedir (6). Holden ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yenidoğanların %0.5'inin nöbet geçirdiğini saptamışlardır.(7). Ronen ve Penny'nin yaptığı bir çalışmada nöbet sıklığı 1000 canlı doğumda 2.5 olarak saptanmıştır (8). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatanlarda nöbet insidansı %2-3 oranında değişmektedir (9). Üçsel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise insidans %6.1 olarak saptanmıştır (10). 1960'larda matür bebeklerde nöbet görülme sıklığı %3.8-16 iken, 1970'lerde bu oran %0.015'a düşmüştür (11,12). Obstetrik ve yenidoğan bakımındaki gelişmişliğin bunda rolü büyüktür.

Term ve preterm infantlarda nöbet sıklığı ve prezentasyonu büyük çocuk ve erişkinlere göre büyük farklılıklar gösterir (17). Henüz tam olgunlaşmamış sinir sistemi içindeki nöbet oluşum mekanizmalarını anlamak; klinik prezentasyonu ve tedavi planını yapmakta en önemli belirteçlerdir (17).

Klinik nöbet, bir grup nöronun ani, paroksizmal depolarizasyonu sonucu ortaya çıkan geçici nörolojik işlev değişikliği olarak tanımlanmaktadır (3). Bu değişiklikler motor, davranışsal veya otonomik işlevlerde, bilinç değişikliği ile

birlikte veya birlikte olmadan görülebilir (3). Nöbetin belli bir sıklıkta tekrarlaması halinde epilepsiden söz edilebilir (6).

2.3. YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Yenidoğan döneminde kraniyum ile beyin arasındaki mesafe dardır. Herhangi bir konjesyon halinde beyin dokusu kolayca sıkışabilir (13). Bu da nöbet geçirmeye yatkınlığı artırır (13). Ayrıca ateş, kusma ve ishal gibi durumlar sonucu gelişen metabolik ve elektrolit değişiklikleri, dehidratasyon sık görüleceğinden nöbete yatkınlık artar (14). Yine yenidoğan döneminde kan beyin bariyerinin iyi gelişmemiş olması da nöbet sıklığını artırır (14).

Yenidoğan döneminde nöbetlerin sık görülmesinin temel nedenlerinden biri de subkortikal ve limbik sistemin gelişmesine rağmen serebral kortekste myelinizasyonun, dendritik gelişmenin ve sinaptik formasyonun tamamlanmamış olmasıdır (15).

Yenidoğanda sistemik nöbetler beyin maturasyonu tamamlandıktan sonra gelişmektedir (16). Bu nedenle preterm bebeklerde görülmezler (16). Yaşamın ilk haftalarında kortikal nöronların yerleşmesi, akson ve dentritlerin yayılması ve sinaptogenezisin tamamlanması zaman alır. Erişkinden farklı bir durum da interhemisferik bağlantının hemen hiç olmayışıdır. Bu durum dolayısıyla biyoelektrik düzensizliğin çabuk yayılmasına ve sistemsiz olmasına yol açmaktadır.

Genel olarak hücresel düzeyde bakıldığında ise artmış depolarizasyona yatkınlık yenidoğan nöbetlerinin temel nedenidir. Bunda artmış eksitabilite ve

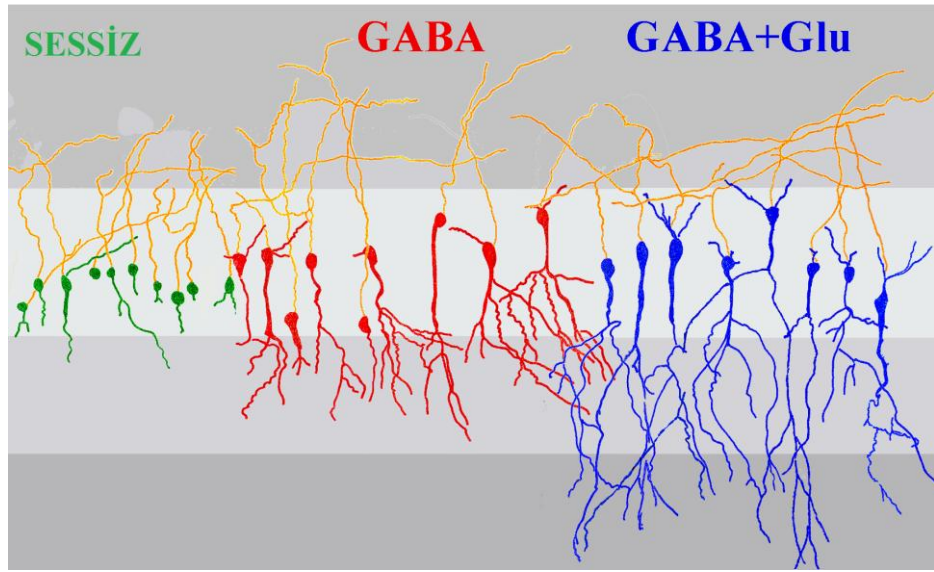
azalmış inhibisyonun rolü büyüktür. Depolarizasyon şu 4 mekanizmayla oluşabilir (18):

1. Hipoksik iskemi ve hipoglisemide olduğu gibi azalan enerji oluşur ve negatif potent ATP bağımlı Na-K pompasını baskılar. Nöronların polarize kalışı ATP bağımlı Na-K pompası ile sağlanır.
2. Hipokalsemi ve hipomagnezemi de nöbetlere neden olur: Ca ve Mg nöronlara hücre içine Na hareketini engeller. Hipokalsemi ve hipomagnezemide de hücre içi Na artar. Membran geçirgenliğinin azalması sonucu gelişen bu olayda Na-K ATPaz enzim aktivitesinin azalması söz konusudur.
3. Eksitator nörotransmitter olan glutamat aşırı artar ve enerji bağımlı olarak hücre içine girişi azalır.
4. İnhibitör nörotransmitter olan GABA'nın eksikliği: GABA sentezinde kofaktör olan pridoksin eksikliğinde de GABA düzeyleri azalır ve nöbet yatkınlığı artar.

Nöbet sırasında görülen anoksi beynin hasara uğramasının en önemli nedenidir (1). Nöron membranlarının depolarizasyonu sodyum –potasyum pompası ile sodyumun hücre dışına çıkması ve potasyumun içeri girmesi şeklinde sağlanmaktadır (1). Bu pompanın bozulmasına yol açan etkenler spontan elektriksel deşarjların ortaya çıkmasına ve sonuçta nöbetlere neden olabilmektedirler (1).

Yenidoğan döneminde doğal olarak artmış eksitabilite vardır (19). Bunun nedeni temel olarak normalde eksitator nörotransmitter olan Glutamat daha fazla

eksitator, inhibitör nörotransmitter olan GABA daha az inhibitördür (19). Maturasyon basamağı olarak düşünülen artmış eksitabilite nöronların birlikte ateşlenip birlikte sönmeleri sonucunu doğurur ki bu da sinaptik formasyon, plastisite ve remodeling için gerekli iken nöbetler için düşük eşik oluşturur (19).



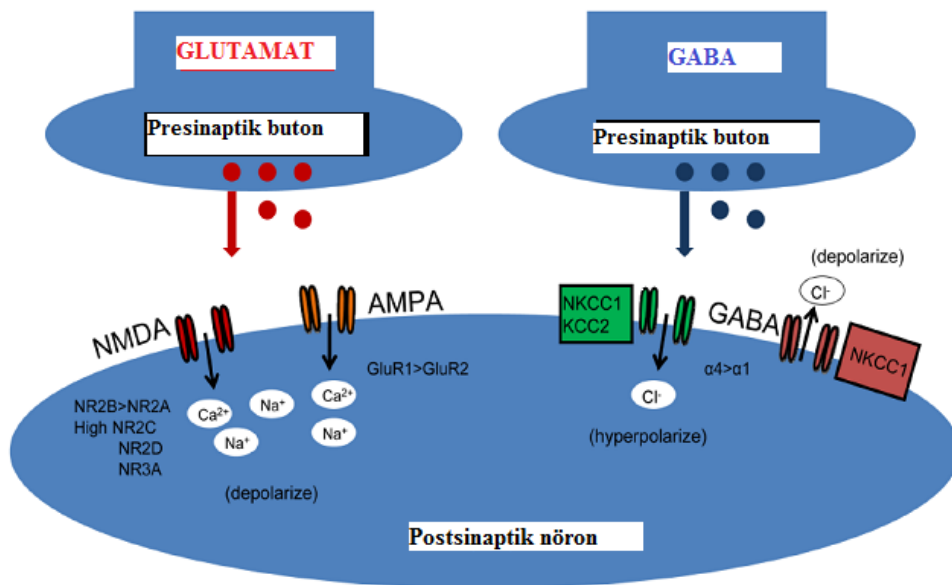
Şekil 3. YD döneminde nörotransmitterlerin fizyolojik durumu (20)

Eksitator nörotransmitter olan glutamatin 3 tip reseptörü vardır: NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörü, AMPA (alfa-amino-3 hidroksi-5-metil-4-izozazolepropiyonik asit) reseptörü, kainate reseptörü. NMDA reseptörleri postnatal ilk hafta pik yapar, AMPA reseptörleri 10 gün civarında ve kainat reseptörleri ise 4 hafta sonra erişkin düzeye gelirler (21).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hem NMDA hem de AMPA reseptörlerinde aşırı artış ve bunların subunitlerinde uyarılmaya yatkınlık mevcuttur (18). Yenidoğan döneminde eksitator nörotransmitter olan NMDA reseptörlerinin hipokampus ve neokortekste postsinaptik reseptör yoğunluğu

fazladır (22). NMDA subuniti olan NR2B ve NR2A postsinaptik eksitasyonu devam ettirir, magnezyum kanallarını bloke eder, inhibitör olan poliamin bağlayan bölgeleri azaltır ve glisin duyarlılığını artırır (22).

İmmatür beyindeki GluR2 alt ünitesi bakımından eksik AMPA reseptörleri, erişkin beyninin aksine kalsiyum geçirgenliği artmıştır (22). Bu da eksitabiliteye yatkınlığı artırır (22). Benzer değişiklikler korteks ve hipokampusta NMDA reseptör alt tiplerinde de (NR2C, NR1, NR2A, NR2B, NR2C) de tanımlanmıştır (23). İlk 14 günde nöbet geçiren farelerde yapılan çalışmalarda AMPA reseptörlerinde değişiklik gösterilememiş, fakat 1 haftalık tek nöbet geçirenlerde GluR1 alt tip havuzunda azalma saptanmıştır (22). 10 günlük hipoksinin indüklediği nöbet geçiren farelerde hipokampus ve neokortekste GluR2 reseptörlerinde azalma, Ca geçirgen GluR2 –eksik AMPA reseptörlerinde artış saptanmıştır (24).



Şekil 4. Nöbet patofizyolojisi (20)

Buna karşın yenidoğanda inhibitör nörotransmitter olan GABA düzeyleri düşüktür. Genel olarak yenidoğanda nöbet en sık inhibitör mekanizmanın en önemli parçası olan GABA sentez azalması ya da eksikliği sonucu gelişir (18). Buna rağmen GABA reseptör oluşumu hayatın ilk günlerinde düşüktür. 3. haftaya kadar yavaşça eksprese olurlar (18). Bu zamana kadar eksitator reseptörler fonksiyonel hale gelmiş ve eksitasyon-inhibisyon arasında bir dengesizlik oluşmaya başlamıştır (18). Yenidoğan farelerde GABA-A reseptör alfa-1 alt tipindeki değişiklikler tek ya da tekrarlayan nöbetlerde saptanmıştır (25).

Yenidoğanda GABA aktivitesi yaşla ilişkili klor homeostazında farklılık gösterir. (26) Klor transportu 2 membran pompasının görevidir. Yenidoğanda Na-K-Cl taşıyıcısı (NKCC1) çok miktarda klor iyonlarını nöron içine taşır (26). Ayrıca potasyumu hücre dışına taşıyan K-Cl taşıyıcısı (KCC2) de hücre içinde Cl artışını sağlar (27). Klor geçirgen GABA reseptörleri aktive olduğunda klor molekülleri hücreyi depolarize etmek için hücre dışına çıkar. Bu da GABA'nın hem eksitator hem de inhibitör fonksiyonu olduğunu gösterir (27). Bu; yenidoğan döneminde GABA agonist ilaçlardan (barbitürat, benzodiazepin) neden fayda görülmediğini açıklar (27). Hayvan çalışmaları göstermiştir ki; yaşamın ilk günlerinde GABA-A reseptörleri paradoksal depolarizasyon yapar (26).

Eksitator nöronlar asetilkolin (Ach) veya glutamat aracılığıyla nöron eksitabilitesini artırır (28). Prematürelde yüksek protein alımı, asfiksiye bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kalıtsal hiperamonyemi gibi durumlarda endojen amonyak glutamin aracılığıyla glutamata çevrilir ve nöbet duyarlılığı artar (28,29).

Nöronlara ek olarak astrositler de ekstraselüler iyon ve glutamat konsantrasyonlarını nöronal eksitabilite için düzenler. Yenidoğanda astrositler immatürdür ve jeneralize nöbete eğilim sağlarlar. Sonuç olarak yenidoğan beyinde postiktal fazda hiperpolarizasyon periyodu kısa, yaygın depolarize deşarjları ve uzamış –tekrarlayan nöbetler yaygındır.

Nöbet hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve migrasyonu azaltır. Myelinizasyonu, yapılaşmayı ve sinapsların stabilizasyonunu bozar (30). Nöbetin indüklediği etkiler yenidoğan beyinde bozulmuş serebrovasküler adaptasyonla, serebral metabolik ihtiyacın uygun yerine konamamasıyla daha kötüleşir (31). Araştırmacılar göstermiştir ki; tekrarlayan yenidoğan nöbetleri dentat girustaki moleküler hücre katmanında dentat granül hücre aksonunda, piramidal hücre tabakasında, hipokampusun CA3 alt biriminde anormal büyüme ile birlikte olan sinaptik yeniden yapılanmayı geliştirmektedir (33). Bu da dentat girustaki granül hücrelerinde nörogenezi baskılamakta ve sinaptogenezi bozmaktadır (32,33). Bu histopatolojik çalışmalarda görülen morfolojik değişiklikler hayatın ilk 14 gününde ortaya çıkmışsa genellikle tek nöbet veya statusta değil; tekrarlayan nöbetlerde görülmektedir (34).

Beyindeki bir hasar sonucu, nöronun çevredeki nöronlarla ilişkisinin kesilmesi, eksitator ve inhibitör etkilerin ortadan kalkmasına ve nöronun tonik şekilde deşarjlar oluşturmaya neden olur (35). Ancak bir grup nöronun birlikte senkron deşarjı sonucu epileptik bir aktivite oluşabilir (11). Hipokampus ve frontal korteks gibi bazı bölgeler daha kolay uyarılabilir ve epileptik odak oluşturulabilir (11,36). Bazı yazarlar yenidoğanda görülen subtile tip nöbetlerin

beyin sapı üzerindeki kortikal inhibisyonunun kalkması sonucu oluştuğunu bildirmiştir (11,36).

2.4. YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN KLİNİK SINIFLAMASI

Yenidoğanda doğru yaklaşım açısından nöbet tipinin tanımlanması ve etiolojinin hızla saptanması önemlidir. Yenidoğan döneminde sinir sisteminde aksonal ve dendritik oluşumlar tamamlanmadığı ve sinaptik bağlantılar gelişmediği için jeneralize tonik klonik konvülsiyonlar sık gözlenmez.

Günümüzde YD nöbetlerini sınıflandırma konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte Volpe'nin öne sürdüğü ve birçok araştırmacı tarafından kabul gören sınıflandırma şu şekildedir (37):

1. Subtle (amorf-fragmenter) nöbetler
2. Klonik nöbetler
 - Fokal
 - Multifokal
3. Tonik nöbetler
 - Fokal
 - Jeneralize
4. Myoklonik nöbetler

2.4.1. Subtle (Amorf-fragmenter) Nöbetler

Prematürelde daha sık görülür. Yatay göz deviasyonu yada gözlerde sabit bakış, ağızda çiğneme hareketi, pedal çevirme hareketi ya da apne nöbetleri

şeklinde olabilir. Genellikle non-epileptiktir ancak term bebeklerde sıklıkla EEG’de nöbet aktivitesiyle birlikte (3). Videopoligrafik EEG sisteminin en yararlı olduğu nöbet türü bu gruptur.

2.4.2. Klonik nöbetler

Kas gruplarının, hızlı kasılma fazını yavaş gevşeme fazının izlediği ritmik hareketleridir. Fokal klonik nöbetler yüzde, vücudun aynı tarafındaki kol veya bacakta, boyun veya gövdenin bir tarafında olabilir (38). Pretermelerde görülmez. Doğum travmalarına bağlı fokal organik lezyonlar, yapısal lezyonlar, enfeksiyon, subaraknoid kanamalar bu tür nöbetlere yol açabilir (38). Multifokal klonik nöbetler ise vücudun birçok bölgesinde, sıklıkla gezici tipte olur. HİE ve metabolik bozukluklarda sıklıkla karşılaşılır.

2.4.3. Tonik Nöbetler

Genellikle jeneralize, tüm üst ve alt ekstremitelerde ekstansiyon ya da kollarda tonik fleksiyon ve bacaklarda ekstansiyon ile birlikte dekortike postür şeklindedir (3). HİE ve İKK’larda sık rastlanır. Fokal tonik nöbette EEG’de nöbet aktivitesi sıklıkla mevcutken, jeneralize tonik nöbette EEG’de nöbet aktivitesine genellikle rastlanmaz (3).

2.4.4. Myoklonik Nöbetler

Myoklonik hareketler jeneralize, fokal ya da multifokal, hızlı sıçramalardır. EEG’de klinik nöbetle eş zamanlı olarak daha çok jeneralize tipte

gözlenir (3). Myoklonik nöbetler kısmen az görülmesine rağmen kötü prognozludur. Fokal myoklonik nöbetler, tipik olarak üst ekstremité fleksör kas gruplarını tutar. Multifokal myoklonik nöbetlerse, vücudun çeşitli yerlerinde rastgele, asenkron ve aritmik seyirmeler şeklindedir. EEG' de nöbet aktivitesi gözlenmez (3).

2.4.5. Erken Epilepsi Sendromları

2.4.5.1. Bening familyal YD nöbetleri

Bu nöbet türünde, yenidoğan döneminde nöbet geçiren aile öyküsü, normal nörolojik ve fizik muayene, negatif etiyolojik taramalar ve yaşamın ilk haftasında ortaya çıkması gerekmektedir (39). OD geçişlidir. Genellikle 3-4 hafta sürer. Nöbetler arası dönemde yenidoğanların fizik muayenesi ve EEG'leri normaldir (39). Bu nöbet türünün ender de olsa (%14) epilepsiye dönüşebileceği bildirilmiştir (40).

2.4.5.2. Benign idiopatik YD nöbetleri

Beşinci gün nöbeti olarak da bilinir. Genelde term bebeklerde görülür ve gestasyon yaşının 39. haftasının üstünde olduğu yenidoğanlar ve Apgar puanı 9'dan yüksek olanlarda predispozisyon belirtilir (41). Familyal şekilden farklı olarak apne sıklıkla eşlik eder. Etiyoloji tam bilinmemekle birlikte çinko eksikliği, viral enfeksiyonlar ve beslenme tercihlerinden şüphelenilmektedir (41). Nöbetler arasındaki EEG'de 4-7 Hz'lik taraf değiştiren teta dalga aktivitesi görülmesi hastalık için belirleyicidir (39,40).

2.4.5.3. Malign neonatal nöbetler

- **Erken myoklonik ensefalopati (EME)**
- **Erken infantil epileptik ensefalopati (EIEE- Ohtahara Sendromu)**

EME ve EIEE, kötü prognozlu ve etiyolojileri tam bilinmeyen türlerdir. EEG bulgusu klasik olarak burst supresyon şeklindedir. EME için non-ketotik hiperglisinemi, propiyonik asidüri, metilmalonik asidemi, Menkes hastalığı ve Zellweger sendromu bu hastalığa neden olduğu bilinen başlıca metabolik bozukluklardır. Fokal nöbetler veya infantil spazm şeklinde nöbetler gözlenir. Erken başlangıç yaşı, ensefalopatik seyri, tedaviye dirençli oluşu ve EEG bulgularıyla Ohtahara sendromuyla benzerlikler gösterir (42). Hastaların önemli bir bölümü erken yaşlarda kaybedilmektedir (43).

EIEE-Ohtahara sendromunda multiple tonik nöbetler görülür ve ilaç tedavisine oldukça dirençlidir. Genellikle altta yatan bir beyin malformasyonu saptanmaktadır. İlk üç ayda ardışık tonik kasılmalarla başlar ve günlük nöbet sayısı 100'ü geçebilir (44). EEG'de yoğun yüksek voltajlı multifokal diken dalgaları takip eden 3-5 sn. süreli voltaj baskılanması (Burst supresyon) saptanır (44). Yaşla beraber nöbetler tipik infantil spazmlara; EEG bulguları ise hipsaritmiye dönüşür.

2.4.6. Yenidoğan Nöbetleriyle Karışabilecek Durumlar

Jitterness: Titreme halidir. Ekstremiteler hafifçe fleksiyona getirildiğinde durur ve taşikardi ya da apne eşlik etmez. Hipoglisemi, hipokalsemi, hipoksik iskemik ensefalopati ve ilaç çekilme sendromlarında görülebilmektedir (37).

Benign Uyku Myoklonusu: Yalnızca uyku sırasında olan myoklonik hareketlerdir. EEG normal ya da minor nonspesifik değişiklikler olabilir. Yaklaşık 2 aylıkken sona erer ve nörolojik gelişim normaldir (18).

Hiperekpleksi: İrkilme hastalığı olarak bilinen, dokunma, ses ya da görsel uyarıya abartılı irkilme cevabı veren OD bir hastalıktır. EEG normaldir. 2 yaş civarında kaybolur (15).

2.5. YENİDOĞAN NÖBETLERİNİN KLİNİK SONUÇLARI

Beyin hasarında halen en önemli prognostik faktör etiyolojidir (3). Yenidoğan nöbetlerinden sonra gelişen epilepsi prevalansı ve anormal nörolojik gelişim de yenidoğan nöbetlerinin indirekt belirteçlerinden biridir (3). Prevalans; epilepsi için %6.5 ile 56 arasında, nörogelişim bozukluğu %19 ile 67 arasında değişmektedir (45). Nöbetin altta yatan etiyolojik faktörünün geri dönüşümünün olması prognozda önemli role sahiptir (46). Nöbet anında ve sonrasında EEG bulguları, EEG'nin normale dönme hızı ve elektroklinik disosiasyonu belirten elektrografik nöbet belirtilerinin olması prognoz ile doğrudan ilişkilidir (46).

Klinik bulgular eşlik etsin ya da etmesin, elektrografik nöbetlerde morbidite ve mortalite riski artmaktadır (47). Yapılan bir çalışmada klinik nöbetten elektrografik nöbete doğru prognozda anlamlı kötüleşme saptanmıştır (48). Çoğu literatürün aksine yapılan bir çalışmada; nöbetin uzun dönem epilepsi riskinden sorumlu olmadığını yine de nörolojik gelişimi etkileyebileceği raporlanmıştır (49).

Bununla birlikte bazı çalışmalar nöbet tipiyle epileptik prognozun ilişkili olacağını gösterirken bazı çalışmalarda ilişki bulunamamıştır (50,51,52).

2.6. YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE ETİYOLOJİ

Zamanla yenidoğan nöbetlerinin etiolojisinin değişmesi obstetrik ve yenidoğan bakım ünitelerinin gelişmesi ile doğru orantılıdır (53). Ayrıca, özellikle beyin görüntülemesi gibi gelişmiş nörolojik tanı yöntemleri de etiyojijiy tanımlamada önemli yer almaktadır (53).

Nöbetin ortaya çıkış zamanının bilinmesi etiyojijinin anlaşılması açısından büyük önem taşır. Yapılan bir çalışmada nöbet sıklığının yaşamın 2. gününde en yükseğe çıktığını ve en sık görülen nedenin de kafa içi kanamalar ve serebral kontüzyon olduğu bildirilmiştir (54).

Tablo 1. YD nöbetlerinin ortaya çıkış zamanına göre etyolojik dağılımı (54)

Etijoloji	0-3 gün	> 3 gün
HİE	+	
İntrakranyal kanama	+	
intrakranyal enfeksiyon		+
SSS gelişim defekti	+	+
Hipoglisemi	+	
Hipokalsemi	+	+
Hiponatremi	+	+
Pridoksin bağımlılığı	+	+
Diğer metabolik hastalıklar		+
İdiopatik YD nöbetleri		+
Selim familial YD nöbetleri	+	
Epileptik sendromlar	+	+

Bir çalışmada 3 merkezin yayınları karşılaştırılmış ve HİE ‘nin etiolojide başta yer aldığı görülmüştür (55). HİE, fetus ve yenidoğan bebekte, plasental ve pulmoner gaz değişiminin bozulması ile oluşan sistemik hipoksi ve serebral kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan beyin zedelenmesidir (56). Gelişmiş ülkelerde bile doğan tüm bebeklerin yaklaşık 2-5: 1000’inde perinatal hipoksi-iskemi sonucu beyin zedelenmesi gelişmekte ve bu bebeklerin %20-40’ında belirgin nörolojik sekeller ve gelişme geriliği ortaya çıkmaktadır (57). Akut asfiksiye maruz kalmış yenidoğanların %50-70’inde ilk 24 saat içerisinde nöbet oluşmaktadır. Ülkemizde Ökten ve ark. yaptıkları çalışmada HİE’li bebeklerde mortalite %18 (58), Acunaş ve ark. yaptıkları çalışmada ise term bebeklerde %25 olarak bildirilirken (59), Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu’nun yaptığı geniş serili çalışmada mortalite oranı %22.6 olarak bildirilmiştir (60). Nöbet geçiren asfiktik infantlarda ölüm, serebral palsy, entelektüel yetersizlik ve epilepsi sıklığı, diğer sebeplere bağlı nöbet geçirenlerden daha fazladır (50).

Yapılan çalışmaların çoğunda yenidoğan nöbetlerinde neden olan etiolojiden İntrapartum asfiksi sorumludur (8). Perinatal asfiksinin %20 antepartum, %35 intrapartum, %35 intrapartum-antepartum ve %10 postnatal dönemde geliştiği bildirilmektedir (61).

Sarnat ve Sarnat’a göre orta ve ağır ensefalopati tanısında; kord kanı pH<7.0 ve aşağıdakilerde 2’si bulunmalıdır (62):

1. Doğumda amnion sıvısının mekonyumla boyalı olması
2. Tekrarlayan fetal deselerasyonlar olması veya aktif dönemde <80/dk olacak şekilde bradikardi olması
3. 5. dk APGAR’ın <5 olması
4. Doğum odasında resüsitasyon uygulanması

5. Elektrofizyolojik dalgalar ağır şekilde baskılanmış ya da burst supresyonların olması
6. Erken görüntüleme yöntemleri ile ödem, gri-beyaz cevher farkının azalması, watershed infarktları, ya da derin gri cevher kaybı gibi akut diffüz serebral anormallik saptanması

Fetal hipoksi, asfiktik bebekte mekonyum çıkışına neden olmaktadır. Bu nedenle mekonyum varlığı, hipoksinin önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilir (59). HİE'li bebeklerde gelişen çoklu organ hasarının derecesini saptamak ve mortalite ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, serumda ve idrarda S100 B proteini, beyin omurilik sıvısında (BOS) platelet-activating factor (PAF), interlokin 6 ve noron spesifik enolaz düzeyi, serebral kan akımı hızı, aktivin A, kan glukoz düzeyi, laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB), Troponin-T ve Troponin-I gibi laboratuvar testlerinin mortalite ile ilişkisi konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır (63).

Nöbet nedeni olarak intrakraniyal kanamalar ortalama %10 oranındadır (38). Subdural kanamalar tüm kanamaların yalnızca %4'ünü oluşturur ve doğum travmasına maruz kalan term bebeklerde görülür (38).

İntraventriküler-periventriküler kanamalar genellikle küçük prematürelde görülür (64). Sıklığı değişik çalışmalarda %6.2 ile %43 oranında değişmektedir. Bu hastalarda nöbet türü sıklıkla jeneralize tonik nöbetlerdir (64).

Lateralize klinik bulgusu olmayan, fokal motor nöbet geçiren yenidoğanlarda iskemik serebrovasküler olaylar düşünülmelidir (65). Bu

lezyonların tanısında EEG' nin %57-90 oranında fokal anormallikler gösterdiği vurgulanmıştır. İlk 2-5 gün içinde çekilen kranyal CT tanı koydurucudur (66).

Yenidoğan döneminde plazma glukoz düzeyinin 40mg/dl altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır ve tedavi gerektirir (67). Semptomatik hastalarda beyin zedelenmesinin %50-60 kadar yüksek olabileceği belirtilmektedir (68). Erken dönemde görülen hipoglisemiler genelde HİE ya da İKK' lara, geç ortaya çıkan hipoglisemilerse genellikle metabolizma bozukluklarına bağlıdır.

Yenidoğanlarda hipokalsemi; iyonize kalsiyum değerinin <1.22 mmol/L olması ile tanı konur (69). Bir çalışmada hipokalsemik nöbet %42 oranında bulunmuştur (70). Başka bir çalışmada ise bu oran %2-2.6 olarak bildirilmiştir (12). Bu farkın, beslenmedeki yüksek fosfat yükünün azaltılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Normal plazma Mg konsantrasyonu 1.7-2.1 mg/dl = 0.7-0.9 mmol/L = 1.4-1.7mEq/L dir. Genellikle hipokalsemi eşlik eder. Hipomagnezemili yenidoğanlarda nöbet oranı %16'dır.

Elektrolit denge bozuklukları (hipo – hipernatremi), aminoasidüriler ya da organik asidüriler, hiperamonyemi, bilirubin ensefalopatisi ve pH değişiklikleri, hipoksik-iskemik olaylara, İKK' lara ve SSS infeksiyonlarına eşlik eder ve nöbet gelişimini kolaylaştırır (11,29).

Polisitemi, YD' da venöz hematokritin %65'in, kapiller hematokritin %70'in üzerinde oluşu ile tanımlanır (71). Polisitemideki klinik sorunların nedeni ise hiperviskozitedir (71). Viskozite arttıkça perfüzyon ve doku oksijenizasyonu bozulmakta, plazma glukoz konsantrasyonu düşmekte, serebral glukoz alımı

bozulmakta ve mikrotrombüs oluşumu ve serebral morbidite riski artmaktadır (72).

Pridoksal fosfat (B6 vitamini) GABA sentezinde görevli glutamik asit dekarboksilaz enziminin koenzimidir. Annenin gebelikte yüksek doz B6 vitamini alması ve doğumla birlikte bebeğin alımının düşmesi, bebeğin B6 vitamininden eksik beslenmesi ya da B6 antagonisti ilaçların kullanılması (izoniyazid gibi) yenidoğanlarda B6 eksikliğine bağlı nöbetlere sebep olabilir (73). Genellikle yaşamın ilk haftası başlar, tüm antikonvülsif tedavilere dirençlidir. Pridoksin tedavisi ile dramatik iyileşme sağlanır ve genellikle sekelsiz iyileşir (73).

Pridoksin bağımlılığı da kendini erken başlangıçlı nöbet olarak gösteren bir bozukluktur. OR geçer (6). Tüm antikonvülzanlara dirençlidir. Hastalarda durdurulamayan genellikle myoklonik nöbetler görülür (6). IV 50-100 mg B6 verilmesi ile nöbetlerin kesilmesi ve EEG bulgularının kısa sürede düzelmesi patognomoniktir (6). Hastalara ömür boyu B6 verilmesi gerekir.

Doğum sırasında, pudental anestezi, paraservikal blok için kullanılan lokal anestezi toksisitesi sonucu, YD' da apne, hipotoni, bradikardi, kardiyak aritmi ve nöbetler gözlenebilir.

MSUD, organik asidemiler, üre siklus defektleri, biotinidaz eksikliği gibi bazı metabolik hastalıklar da hipoglisemi, asidoz ve hiperamonyemi yoluyla nöbetlere yol açabilir (11,29).

Özellikle E.Coli ve grup B beta hemolitik streptokokların neden olduğu bakteriyel menenjitler enfeksiyona bağlı yenidoğan nöbetlerinde önemli yer

almaktadır. Yine menenjit olmaksızın septisemi de önemli nöbet nedenlerinden biridir. Nöbetler genellikle yaşamın ilk haftasında başlar.

Holoprozensefali, şizensefali, nöronal heterotopi ve hemimegalensefali gibi ağır beyin malformasyonları da nöbetlere sebep olur. Kesin tanı MR ile konur. Mizrahi ve arkadaşların bir çalışmasında görülme sıklığı %3.7 olarak saptanmıştır (65). Nöbetlerin ilk 24- 48 saat içinde başlaması, antikonvülsanlara yanıt alınamaması, başka dismorfik özellikleri varlığında SSS gelişim defektleri araştırılmalıdır.

İntrauterin pasif ilaç bağımlılığı da bebeklerde nöbetlere neden olabilmektedir (74). Metadon, SSRI, alkol ve barbitürat kullanma alışkanlığı olan annelerin bebeklerinde nöbet görülme sıklığı artmaktadır (74). İlaç kesilmesine bağlı nöbetler genellikle ilk 3 günde görülebilir.

Nadir olarak, yenidoğan epilepsisi tuberoskleroz ya da Sturge Weber sendromunun bir özelliği olarak karşımıza çıkabilir (75). Genellikle geç başlangıçlıdır (75).

Tablo 2. Yenidoğan nöbetlerinde etiyolojik dağılım (50)

Etiyolojik faktör	N (%)
Global serebral HI	36 (40)
İntrapartum serebral HI	23
Antepartum serebral HI	10
Postnatal serebral HI	3
Fokal serebral HI	16 (18)
Arteriyal infarkt	13
Venöz infarkt	3
İntrakraniyal kanama	15 (17)
Ekstraparankimal kanama	11
İntraparankimal kanama	2
İkisi birden	2
Serebral disgenezi	4 (5)
Kortikal displazi+korpus kallozum agenezisi	2
Konjenital hidrocefali	2
Geçici metabolik bozukluk	3 (3)
Hipoglisemi	2
Hipokalsemi+hipomagnezemi	1
Enfeksiyon	3 (3)
Bakteriyel menenjit	1
HSV ensefaliti	1
Enteroviral ensefalit	1
Doğumda metabolik bozukluk	1 (1)
Pridoksin bağımlılığı	1
Bilinmeyen etiyoloji	11 (12)

2.7. YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE TANI VE PROGNOSTİK ÖNEME SAHİP FAKTÖRLER

Yenidoğan nöbetlerinden sonra nörolojik gelişimin kısa ve uzun dönemdeki erken belirteçleri, bebeklerin uzun dönem takibi ve müdahale edilmesi

açısından önemli bir göstergedir (11). Serebral disgenezi, intrauterin viral enfeksiyonlar, intraventriküler kanama ile komplike HİE' de sekel oranı %50' ye ulaşırken; metabolik bozukluklar ve hafif HİE' de prognoz daha iyidir. Geç hipokalsemik tetani, primer subaraknoid kanama %90 - 100 oranında normal gelişim ile birlikte (11). Tonik ve myoklonik nöbetlerin kötü prognoza sahip oldukları çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (38,65). Tonik nöbetlerden sonra serebral parezi, mental retardasyon ve epilepsi gelişme riski en yüksektir. Buna karşın fokal klonik nöbetlerin %71.4 oranında normal gelişimle birlikte olduğu vurgulanmıştır (65). Gestasyonel yaş, APGAR skoru, doğum ağırlığı, doğum salonunda resüsitasyon ihtiyacının olup olmaması, nörolojik muayene gibi klinik veriler ve EEG, TFUSG, MR gibi görüntüleme yöntemleri de önemli prognostik role sahiptir (76,77).

İnteriktal EEG' si normal olanlarda 4 yaşında normal gelişme olasılığı %86 iken; düz, periyodik veya multifokal EEG' si olanlarda normal gelişme olasılığının %8 olduğu bildirilmektedir (10).

Tablo 3. Yenidoğan nöbetlerinden sonra erken prognostik faktörlerin skorlama sistemi (78)

Değerler	İyi prognosis,n (%)	Kötü prognosis,n(%)	Toplam
Doğum şekli			
C/S	18 (29)	44 (71)	62
NSVY	18 (41)	26 (59)	44
Gestasyon yaşı			
<29 hf	4(14)	25 (86)	27
29-33	1 (5)	18 (95)	19
34-36	6 (27.3)	16 (72.7)	22
>37 hf	26 (47.4)	29 (53)	55
Doğum ağırlığı			
<1000g	2 (9)	20 (91)	22
1000-1499	3 (30)	7 (70)	10
1500-2499	3 (15)	17 (85)	20
>2500g	28 (52)	26 (48)	54
1.Dk APGAR			
0-3	7 (18)	31 (82)	38
4-7	5 (18)	23 (82)	28
8-10	24 (60)	16 (40)	40
5. Dk APGAR			
0-3	1 (8)	11 (92)	12
4-7	10 (26)	29 (74)	39
8-10	25 (45)	30 (55)	55
Reanimasyon			
Destek	23 (55)	19 (45)	42
Oksijen	1 (25)	3 (75)	4
>1dk PBV	2 (17)	10 (83)	12
ET entübas.	7 (18)	31 (82)	38
Kardiyak masaj/ilaç	3 (30)	7 (70)	10
Etiyoloji (a)			
II	12 (17)	58 (83)	70
I	12 (54.5)	10 (45.5)	22
0	12 (86)	2 (14)	14

Değerler	İyi prognosis,n (%)	Kötü prognosis,n(%)	Toplam
Nöbet başlama zamanı (saat)			
<48	17 (41)	24 (59)	41
>48	19 (29)	46 (71)	65
Nöbet tipi,n			
1	15 (41)	22 (59)	37
>1	21 (30)	48 (70)	69
Nörolojik mua.			
Normal/hafif anormal	24 (56)	19 (44)	43
Orta anormal			
Ağır anormal	10 (29.4)	24 (70.6)	34
	2 (6.9)	27 (93.1)	29
TFUSG (b)			
I	18 (67)	9 (33)	27
II	17 (55)	14 (45)	31
III	1 (2)	47 (98)	48
EEG (c)			
I	27 (60)	18 (40)	45
II	9 (15)	52 (85)	61
Status			
Var	1 (4)	25 (96)	26
yok	35 (44)	45 (56)	80
Antikonvülzan td			
Hızlı cevap	30 (53)	27 (47)	57
Parsiyel cevap	4 (19)	17 (81)	21
Cevap yok	2 (7)	26 (93)	28

a 0 bilinmeyen yada geçici metabolik bozukluk; I, hafif yada orta HİE yada 1. veya 2. derece IVK; II, menenjit, ağır HİE, beyin malformasyonu, sepsis, 3. veya 4. derece IVK, yada intraserebral kanama.

b I normal; II, 1. veya 2. derece IVK, geçici periventriküler ekojeniteler, yada sınırda periventriküler dilatasyon; III, 3. yada 4. derece IVK, intraparakimal kanama, periventriküler lökomalazi, yada beyin malformasyonu.

c I normal yada hafif anormal; II, orta yada ağır anormal.

2.8. YENİDOĞAN NÖBETLERİNDE TANI

Yenidoğan nöbetlerinin mortalite ve morbiditesi yüksek olması nedeniyle çoğu kez bu nöbetlere tanı konulamadan ya da etiyojileri saptanamadan hastalar kaybedilmektedir (79). Yenidoğan nöbetlerinin tanınmasında EEG çok değerli bir yöntemdir. Ancak klinik olarak gözlenmeyen elektrografik nöbetler olabilir (80). Buna karşın klinik olarak nöbet görülmesine rağmen EEG bulgularının olmadığı nöbetlerde mevcuttur. Bu 'elektroklinik disosiasyon' genellikle yenidoğan dönemine özgüdür (80).

2.9. YENİDOĞAN KONVÜLSİYONLARINDA TEDAVİ

Tedavi başarısı için öncelik altta yatan sebebin saptanmasıdır. Sonrasında ise ilk basamak hava yolunun açık tutulması ve oksijen alımının sağlanması gerekmektedir. Hastaya damaryolu açılmalı, serum glikoz, kan elektrolitleri istenmelidir. YD nöbetlerinde tedavi şu 3 yoldan yönetilmelidir (81):

1. Hastanın yaşamsal işlevlerinin sürdürülmesi
 - Damar yolu açılıp %10 dekstroz takılır.
 - Kalp tepe atımının 60/ dk altında olduğu bradikardide %0.1 adrenalin solüsyonundan 0.01 mgr / kg SC veya IV uygulanır.
 - Asidoz için sodyum bikarbonat 1 mEq / kg olacak şekilde, %10 dekstrozla sulandırılarak, çok yavaş IV verilir.
 - Vücut ısısının korunmasına dikkat edilir.

2. Nöbetlerin özgül sağaltımı

Metabolik bozukluklar, MSS infeksiyonları ve subdural hematom gibi nedenlere yönelik olmalıdır.

· Hipoglisemide %10 dekstroz solüsyonundan 2 cc / kg bolus IV olarak verilir, takiben 6 mg/kg/dk (100 mL/kg/gün) olacak şekilde infüzyonuna devam edilir. Hipoglisemi uzun sürerse altta yatan metabolik hastalıklar yönünden mutlaka incelenmelidir.

· Hipokalsemide %10 kalsiyum glukonat solüsyonundan 1- 2 cc / kg olacak şekilde yavaş IV ve monitorize edilerek verilir. Serum kalsiyumu normale döndükten sonra elementer kalsiyum, 50-75 mgr / kg / gün olacak şekilde 6 doza bölünerek 7 - 10 gün süreyle verilir. Hipokalsemi ile birlikte ya da hipokalsemi sonrasında hipomagnezemi gelişebileceğinden %50' lik MgSO4 verilmelidir.

· Hipomagnezemide %50' lik MgSO4 solüsyonundan 0.2 cc / kg olacak şekilde, serum magnezyum düzeyleri normale gelinceye dek 8- 12 saatte bir IM yolla verilmelidir.

· Piridoksin bağımlılığı ve eksikliği: B6 bağımlılarda 50 - 100 mgr / kg IV B6 verilmesi hem tanı koydurur, hem de semptomları düzeltir. Ömür boyu verilmesi gerekir.

· MSS infeksiyonları: Lomber ponksiyon ile infeksiyon tanısı kesinleştirilip kültürler alındıktan sonra IV antibiyotik uygulanır.

3. Nöbetlerin özgül olmayan sağaltımı

Uzun süren nöbetler, protein sentezini engelleyerek ya da poliribozomların yıkılmasına neden olarak hasara yol açabilirler (82). Prematürelde beyin kan akımını artırarak intraventriküler kanamalara yol açabilirler. Ancak antikonvülsan ilaçların toksik dozlarının beyin dokusu üzerindeki zararlı etkileri nöbetin vereceği zarardan bile daha fazla olabilmektedir (82). Bu konudaki bir yaklaşımsa yalnızca epileptik nöbetlerin tedavi edilmesi yönündedir (83). Epileptik nöbetlerde ilacın erken kesilmesi durumunda 3 ay içinde nöbetlerin tekrar başlayabileceği bildirilmiştir (83).

2.9.1. Antiepileptik İlaç Tedavisi

Yenidoğan nöbetlerinde tedavi süreci altta yatan sebebe bağlıdır. Fenobarbital kısıtlı etki alanına rağmen yenidoğan nöbetlerinde en sık kullanılan ilaçtır (3). HİE'de nöbetler ortaya çıkmadan önce fenobarbitalin verilmesinin daha sonra ortaya çıkabilecek kontrolsüz nöbetlerin oluşumunu önleyebildiği bildirilmiş ve solunum sıkıntısı olan term bebeklere proflaktik tedavi uygulanmıştır (3). Ancak prematürelde ilacın solunumu baskılayabileceği ve subtle nöbetleri şiddetlendirebileceği düşüncesiyle proflaksi önerilmemiştir (84). Gelişmekte olan beyincik üzerinde kalıcı hasar oluşturabileceğinden fenitoinin yenidoğanda kullanılmasını önermeyen yazarlar vardır (84). Aslında hem fenobarbital hem de fenitoin tek başlarına kullanıldıklarında nöbet kontrolünü %50'den daha az sağlamaktadırlar. Levetirasetamın sınırlı etki alanına rağmen yaygın kullanılmasının sebebi kolay kullanımı, büyük çocuklarda daha güvenli

olması, sedasyon etkilerinin olmaması ve EEG’de depresyon yapmamasına bağlıdır (85). Topiramate hipoksik iskemik hasara sahip hayvan modellerinde fenobarbital ve fenitoinin aksine nöroprotektif özelliğinden dolayı ilgi çeker hale gelmiştir(85).

Diazepam yüksek lipofilik özelliğinden dolayı beyinde hızla yayılır ve hızla yok olur. Bu yüzden tekrarlayan nöbet riski mevcuttur. Diğer benzodiazepinler gibi apne, hipotansiyon riski taşır (86). Solunum ve kan basıncı riskleri açısından ilk tercih antiepileptik ajanlardan sayılmaz. Primidone, lidokain, karbamazepin, valproat, lamotrijin de nöbet tedavilerinde kullanılmaktadır (86). Özellikle valproik asit 2 yaşın altındaki çocuklarda toksik olduğu belirtilmiştir.

Tedavi süreci yenidoğan nöbetlerinden sonra geç dönem epilepsi gelişimiyle ilişkilidir (86). Bu oran %10-30 arasındadır. Yine tedavi sürecini nörolojik muayene, nöbet etiyojisi ve hastaneden çıkıştaki EEG bulguları belirlemektedir. Genellikle hastaneden çıkıştaki EEG paroksizmal değilse ilaç tedavisi azaltılmaktadır (86).

Eğer nöbetler metabolik nedenlere bağlıysa, kısa süreli ve az sayıda nöbet geçirmişse, EEG özellikleri ve nörolojik muayene normale bebek taburcu edilirken tedavinin kesilmesi önerilmekte (36) ancak bazılarıysa bu süreyi 3. ayın sonuna kadar uzatmaktadır (9). Bebeğin nörolojik muayenesi normal, nöbet tekrarı yok ancak EEG’de anormallik varsa 5. ay sonuna dek antikonvülsan kullanılması, EEG bulguları sürse de bundan sonra ilaçların kesilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (38). Bazı çalışmalar yenidoğan nöbetlerinden sonra profilaktik

tedavinin sürdürülmesinin sonradan epilepsi gelişimini engelleyici etkileri olmadığını göstermiştir (87).

Akut nöbet dönemini geçirdikten sonra, nörolojik muayenesi normale tüm antikonvülsanların kesilmesi, anormal nörolojik bulgular varsa nöbete yol açan etkenler göz önüne alınarak ve gerekirse EEG ile yinleme riski yönünden değerlendirilmelidir.

EEG' de iktal bulguların saptandığı ancak klinik nöbetlerin olmadığı nöbetlerde ise genel görüş, bu nöbetlerin kısa süreli olmaları, kontrol altına alınabilmeleri için yüksek doz antikonvülsana gerek olması, bu dozdaki ilaçların solunumu deprese etme risklerinin yüksek olması, antikonvülsanların immatür beyin gelişimine istenmeyen etkileri sebebiyle sağaltılmamalarıdır (36,9).

Connell ve ark., sürekli EEG moniterizasyonu ile izledikleri 55 YD nöbetli olgunun tümünün EEG' sinde nöbet aktivitesi saptadıklarını, bunların 31' ine klinik nöbetleri sebebiyle antikonvülsan başlandığını, diğer 24' ünde ise klinik nöbet aktivitesinin bulunmadığını, takipte bu 2 grup arasında sekel açısından fark olmadığını bildirmişlerdir (14).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Yenidoğan Yoğun Bakım ve Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı'nda 2007-2012 yılları arasında nöbet geçirme nedeni ile takip edilen 108 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların bir kısmı doğrudan nöbet etiyojisinin araştırılması amacıyla izlenirken, önemli bir kısmı ise başka nedenlerden dolayı yatırılan fakat izlemleri sırasında nöbet geçiren hastalardan oluşuyordu.

Dahil etme kriterleri: Nöbetlerin tanısı klinik gözlem ile konuldu. EEG ile onaylanma şartı aranmadı. Nöbetler Volpe'nin (37) sınıflamasına göre değerlendirildi.

Dışlama kriterleri: Dışarıdan uyarı ile oluşan klonus, kaba tremor gibi hareketler, EEG ile desteklenmediği takdirde çalışmaya alınmadı.

Dosyalar ve hastane kayıtları geriye dönük olarak incelenerek bir çalışma protokolü oluşturuldu. Olguların verileri bu formata (Excell dosyası) kodlanarak kaydedildi

3.1. OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Olguların demografik bilgileri yanı sıra, prenatal, natal (Apgar skorları dahil) ve postnatal özellikleri ve risk faktörleri ayrıca özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsü ayrıntılı olarak incelendi.

Ayrıntılı nöbet öyküsü: Kaç günlük iken başladığı (48 saatten önce ve sonra), nöbetin cinsi sınıflaması, süresi, tekrarı, diğer özellikleri, kullanılan antiepileptik ilaçlar ve tedaviye yanıtlarına (hızlı yanıt, kısmi yanıt ve yanıtız) bakıldı.

Fizik muayene ve nörolojik muayene bulguları incelenerek

- Normal,
- Hafif derecede anormal: Muayenede anormallik var fakat bunlar fonksiyonel olmayan anormallikler,
- Orta derecede anormal: Fonksiyonel bozukluk mevcut,
- Ağır derecede anormal: Sürekli yardım gerektiren defisit şeklinde sınıflandırıldı.

Etiyolojik klasifikasyon; klinik, EEG, MRI, Laboratuar bulguları bir araya getirilerek etiyolojik klasifikasyon yapıldı. Buna göre:

Tam kan sayımı, glukoz, kan elektrolitleri, BFT, KCFT, tam idrar tetkiki ve mikroskopisi, Boğaz sürüntüsü, idrar, dışkı ve gerektiğinde kan, göbek ve burun akıntısı örneklerinin bakteriyolojik incelemeleri, metabolik incelemeler ve diğer neonatal enfeksiyon nedenleri incelendi. Lumbal ponksiyon uygulanan hastalarda beyin-omurilik sıvısının mikroskopik, biyokimyasal ve bakteriyolojik sonuçları kaydedildi.

Yenidoğan hipokalsemisi için serum kalsiyum değerinin 8 mgr / dl' nin (2 mmol/l) altında olması kriter alınmıştır. Yenidoğan hipomagnesemisi için serum Mg düzeyinin 1.5 mg/dl' nin (1.2 mmol/l) altında olması kriter alınmıştır.

Yenidoğan döneminde venöz hematokritin %65'in, kapiller hematokritin %70' in üzerinde olması polistemi olarak kabul edildi.

Perinatal asfiksi tanısı: Apgar skoru bilinen olgularda 1. dakika Apgar skorunun 3'ün, 5. dakika Apgar skorunun 5'in altında olması, Apgar skoru bilinmeyen olgularda ise doğum ekibi tarafından hastanemizde doğum yapan her gebeye uygulanan non stres testin nonreaktif olması (NST) ya da fetal distress varlığı, amnion sıvısının mekonyumla boyanması, solunumun geç başladığının ifadesi, bebeğin doğumu izleyen ilk dakikadan sonra ağlaması, bebeğe canlandırma uygulanması ve uzamış travay nedeniyle sezeryan uygulanması kriter olarak alındı.

3.2. NÖBET SINIFLAMASI

Yenidoğan döneminde görülen nöbetler, Volpe' nin sınıflaması temel alınarak değerlendirildi (37). Buna göre subtile nöbetler, klonik nöbetler (fokal, multifokal), tonik nöbetler (fokal, jeneralize), myoklonik nöbetler olarak sınıflandırıldı.

3.3. EEG İNCELEMESİ

EEG Olguların yenidoğan döneminde çekilen EEG'leri incelendi. Yenidoğan döneminde baş çevresinin küçük oluşu nedeniyle daha az sayıda elektrodun kullanıldığı bağlantılar tercih edilmiştir. Saçlı deri yüzeyine elektrodlar uluslararası 10/20 sistemine uygun şekilde yerleştirildi. Çekimler 10 kanallı Nihon Kohden marka EEG cihazları ile çekildi. EEG çekimleri bir saat süre ile kağıt hızı

30 mm/sn, amplitüd $70\mu v=10mm$ olacak şekilde yapılmıştır (88). Bu çalışma için sadece interiktal EEG bulguları dahil edildi. İktal kayıtlama çok az sayıda olgu için geçerli olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Yenidoğan dönemi EEG'leri konsepsiyonel yaş göz önüne alınarak temel aktivite açısından değerlendirildi.

Buna göre:

- Normal,
- Hafif artmış keskin dalga deşarjları,
- Artmış keskin dalga deşarjları ve immatürasyon,
- Burst supresyon ve düşük amplitüd olarak sınıflandırıldı (50).

3.4. RADYOLOJİK İNCELEMELER

Radyolojik incelemeler kendi içlerinde anormallik düzeyleri sınıflandırılarak incelendi:

Magnetik Rezonans Görüntüleme: Çekimler standart çeyrek kranyum bobini kullanılarak 1.5 Tesla 5X ya da LX ile yapılmıştır. Anatomik MR çekimi sagittal ve/veya aksiyel konvansiyonel hızlı eko T1 ağırlıklı görüntüleme ve aksiyel hızlı eko T2 ağırlıklı görüntüleme ile yapılmıştır.

MRG bulguları - Normal,

- Sadece ekstraaksiyal kanama,
- Fokal kortikal anormallik,
- Multifokal ya da diffüz kortikal anormallik,
- Beyaz cevher anormalliği olsun ya da olmasın primer derin gri cevher anormalliği olarak sınıflandırıldı (50).

Transfontanel Ultrasonografi (TFUSG): İncelemede multifrekans özellikle 5-10 MHz sektör prob ve 7.5-12 MHz linear prob kullanılarak yapılmıştır.

TFUSG bulguları: - Normal,

- İnviventriküler kanama,
- Parankimal kanama,
- Periventriküler lökomalazi olarak sınıflandırıldı (78).

3.5. NÖRO-PSİKOMETRİK DEĞERLENDİRME

Psikometrik değerlendirme için DGTT II ve Stanford-Binet testi sonuçları kaydedildi (89,90).

3.6. NÖROLOJİK PROGNOZ-SONUÇLAR

Olguların klinik gidişlerinin iyi veya kötü prognoz şeklinde olmaları: Doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, 1. ve 5. dk APGAR skorları doğum salonunda resüsitasyon yapıp yapılmadığı, etiyoloji, nöbet başlama zamanı ve nöbet tipi, antikonvülzan tedaviye yanıt, nörolojik muayene, beyin MRG, TFUSG ve EEG bulguları temel alınarak karar verildi.

Olguların nörolojik sonuç (outcome) değerlendirmesinde: Psikometrik gelişimleri, epilepsi gelişmesi, eksitus olması, nörolojik muayenede ağır anormallik olması, kraniyal MRG bulgularında diffüz veya multifokal kortikal patoloji veya derin gri cevher anormallikleri, TFUSG bulgularında ise parankimal kanama ve periventriküler lökomalazi esas alınarak karar verildi.

Çalışmanın verileri Kikare ve Fisher Kesin Olasılık Testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Yenidoğan nöbetlerinin olası risk faktörleri ve etiyojisi ile klinik gidişin iyi veya kötü prognoza sahip olma ilişkisi karşılaştırıldı.

Bu tez çalışması, hastanemiz etik kurulu tarafından alınan kararla etik açıdan uygun görülmüş ve onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya YD döneminde nöbet geçiren ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan ve Pediatrik Nöroloji Bilim Dalları'nda takipli 108 olgu alınmıştır. Olguların 61'i (%56,5) erkek, 47'si (%43,5) kızdı.

Olguların 66'sı (%61,1) term (37 hafta ve üzerinde) ve 42'si (%38,9) preterm (37 haftanın altında) olarak saptandı. Olguların 40'ı (%37) NSVY, 68'i (%63) C/S ile doğmuştu.

Olgular doğum ağırlığına göre sınıflandırıldığında 10'u (%9,3) 1000 gr'ın altında, 9 tanesi (%8,3) 1000-1500 gr arasında, 18'i (%16,7) 1500-2500 gr arasında ve 71'i (%65,7) 2500 gr'ın üzerindeydi.

Hastaların 1. ve 5. dk APGAR skorları değerlendirildiğinde 13'ünde (%12) 1. ve 5. dk APGAR skorları 0-3 idi. 41 (%38) hastanın 1. dk APGAR'ı ve 46 (%42,6) hastanın 5.dk APGAR skoru 7-10 arasındaydı.

Olguların 29'unda (%26,9) zor doğum öyküsü mevcut olup 2 (%1,9) olguda mekonyum aspirasyon sendromu vardı. 10 (%9,3) hastaya serbest oksijen, 8'ine (%7,4) pozitif basınçlı ventilasyon, 21'ine (%19,4) endotrakeal entübasyon ve 7'sine de (%6,5) kardiak masaj ve entübasyon uygulanma öyküsü vardı.

Hastaların 3. ayda, 6. ayda, 12. ve 24. ayda nörolojik muayeneleri değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların nörolojik muayeneleri

Nörolojik muayene	3.ay N (%)	6.ay N (%)	12. ay N (%)	24. ay N (%)
Normal	44 (40,7)	51 (47,2)	42 (38,9)	32 (29,6)
Hafif derecede anormal	13 (12)	16 (14,8)	8 (7,4)	3 (2,8)
Orta derecede anormal	18 (16,7)	11 (10,2)	3 (2,8)	-
Ağır derecede anormal	33 (30,6)	-	-	-
Eksitus	-	8 (7,4)	-	-
Yok	-	22 (20,4)	55 (50,9)	73 (67,6)
Toplam	108 (100)	108 (100)	108 (100)	108 (100)

Nöbet başlangıç zamanı incelendiğinde 52 olgunun (%48,1) yaşamın ilk 48 saatinde ve 56'sının ise (%51,9) ilk 48 saatten sonra nöbet geçirdiği saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Nöbet başlangıç zamanı

Nöbet başlangıç zamanı	Sıklık	%
< 48 saat	52	48.1
>48 saat	56	51.9
Toplam	108	100

Nöbet cinslerine bakıldığında 25 olguda (%23,1) tonik, 9 olguda (%8,3) klonik, 19 olguda (%17,6) myoklonik vasıfta nöbet mevcuttu. 22 hastada (%20,4) ise şüpheli nöbet gözlemlendi. 10 (%9,3) olguda birden fazla nöbet tipi izlendi. 23 (%21,3) hastanın nöbet cinsi sınıflandırılmadı. 4 hastada (%3,7) ise status epileptikus vardı (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların nöbet sınıflaması

Nöbet cinsleri	N	%
Tonik	25	23.1
Klonik	9	8.3
Myoklonik	19	17.6
Subtle	22	20.4
Birden fazla nöbet cinsi	10	9.3
Sınıflandırılmayan	23	21.3
Toplam	108	100

108 hastanın 80'ine (%25.9) yenidoğan döneminde EEG çekildi. Bu dönemde çekilen EEG'ler sınıflandırıldığında 33 hastada (%30.6) hafif artmış keskin dalga deşarjları, 16 hastada (%14.8) artmış keskin dalga ve immatürasyon, 2 hastada (%1.9) burst supresyon ve düşük amplitüd saptandı. Olguların 29'unda (%26.9) normal bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. Yenidoğan döneminde çekilen EEG sonuçları

EEG	N	%
Normal	29	26.9
Hafif artmış keskin	33	30.6
Artmış keskin ve immatürasyon	16	14.8
Burst supresyon ve düşük amplitüd	2	1.9
Çekilmemiş	28	25.9
Toplam	108	100

54 hastaya (%50) tekli antiepileptik ilaç, 20 hastaya (%18.5) ikili antiepileptik ilaç başlanmış olup 34 hastanın (%31.5) antiepileptik ilaç kullanmadığı saptandı. İlaç kullanan hastalardan 37'si (%34.3) tedaviye hızlı cevap, 29 hastada (%26.9) tedaviye kısmi cevap, 8 hastada (%7.4) ise tedaviye cevap alınmadığı gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Nöbetlerin medikal tedaviye yanıtı

Tedaviye yanıt	N	%
Hızlı cevap	37	34.3
Kısmi cevap	29	26.9
Cevap yok	8	7.4
Kullanmamış	34	31.5
Toplam	108	100

İlk 2 ayda 33 hastaya (%30.5) kranyal MR çekilmiştir. Bu hastalardan 15 tanesinde (%13.9) intrakranyal kanama, 7'sinde (%6.5) fokal, 6'sında (%5.6) multifokal lezyon saptanmıştır. 1 tanesinde (%0.9) derin gri cevher patolojisi ve 1'inde de (%0.9) serebral disgenezi saptanmıştır. MRG çekilenlerin 3'ünde (%2.8) patoloji saptanmamıştır. Olgulara takip amaçlı 6., 12. ve 24. ayda MRG görüntülemeleri tekrarlanmıştır.

Tablo 9. Olguların 2., 6., 12. ve 24. ayda çekilen Kraniyal MRG bulguları

MRG	2 ay N (%)	6 ay N (%)	12 ay N (%)	24 ay N (%)
Normal	3 (2.8)	2 (1.9)	-	-
Kanama	15 (13.9)	3 (2.8)	-	2 (1.9)
Fokal lezyon	7 (6.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	-
Multifokal lezyon	6 (5.6)	-	1 (0.9)	3 (2.8)
Derin gri cevher lezyonu	1 (0.9)	-	-	-
Serebral disgenezi	1 (0.9)	-	2 (1.9)	4 (3.7)
Çekilmedi	75 (69.4)	102 (94.4)	104 (96.3)	99 (91.7)

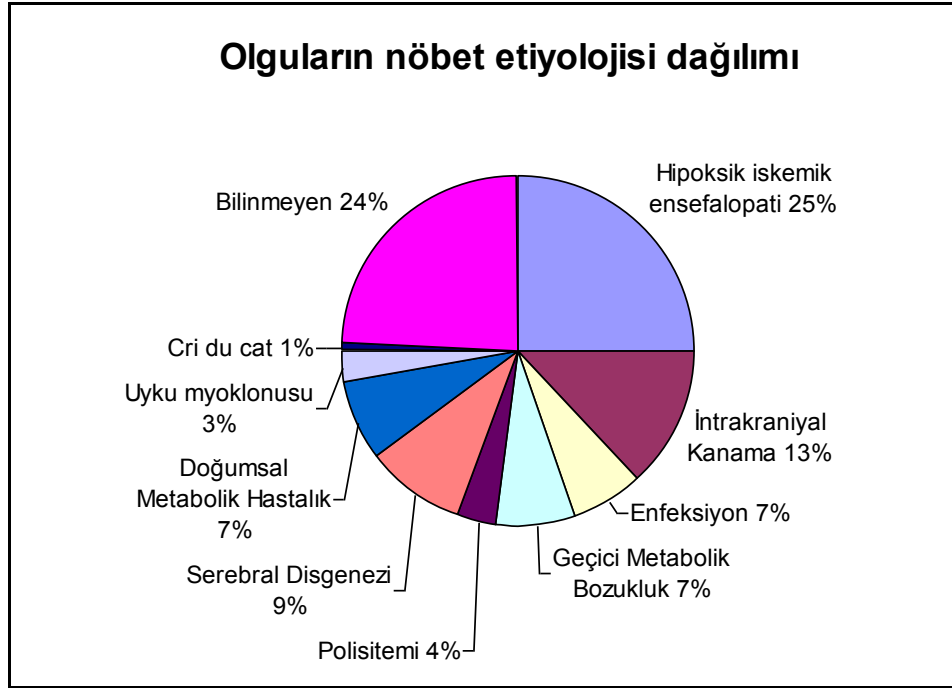
Olguların 81'ine (%75) TFUSG çekildi. Bunlardan 56 tanesi (%51.9) normal bulundu. Hastaların 12'sinde (%11.1) intraventriküler kanamaya, 6'sında (%5.6) parankimal kanamaya rastlandı. 7 hastada (%6.5) periventriküler lökomalazi bulundu.

108 olgunun 82'sinde (%76.9) etiyoloji saptandı. Etiyolojik olarak en sık neden hipoksik iskemik ensefalopati bulundu. 15 hastada (%13.1) intrakranyal kanama saptanmıştır. Bunların 6'sı (%5.6) parankimal 9'u (%7.5) intraventriküler kanamadır. Hastalarda geçici metabolik bozukluk olarak 4 hastada (%3.7) hipoglisemi, 3 hastada (%2.7) hipokalsemi ve 1 hastada da (%0.9) kernikteryus nöbete neden olmuştur. 4 hastada (%3.7) polisitemi saptanmıştır. 10 olguda (%9.2) serebral disgenezi bulunmuş olup 261 hastada (%24.1) etiyoloji saptanamadı.

Hipoksik iskemik ensefalopati saptanan hastalar Sarnat-Sarnat sınıflamasına göre evrelendirildi. Bu sınıflamaya göre hastaların 4'ü evre 1, 18'i evre 2 ve 10 tanesi evre 3 HİE olarak tespit edildi.

Tablo 10. Olguların Nöbet etiyolojisi dağılımı

Etiyolojik Dağılım	N	(%)
Hipoksik iskemik ensefalopati	27	(25)
İntrakraniyal Kanama	15	(13.1)
Parankimal kanama	6	(5.6)
Intraventriküler kanama	9	(7.5)
Enfeksiyon	7	(6.5)
Geçici Metabolik Bozukluk	8	(7.3)
Hipoglisemi	4	(3.7)
Hipokalsemi	3	(2.7)
Kernikterus	1	(0.9)
Polisitemi	4	(3.7)
Serebral Disjenezi	10	(9.2)
Korpus kallozum agenezisi	1	(0.9)
Hidrocefali	1	(0.9)
Serebral lökomalazi	2	(1.9)
Kistik ensefalomalazi	5	(4.6)
Porencefalik kist	1	(0.9)
Doğumsal Metabolik Hastalık	8	(7.4)
Dopa dekarboksilaz eksikliği	1	(0.9)
MSUD	1	(0.9)
Nonketotik hiperglisinemi	3	(2.8)
Diğer	3	(2.8)
Uyku myoklonusu	3	(2.8)
Cri du cat	1	(0.9)
Bilinmeyen	26	(24.1)
Toplam	108	(100)



Şekil 5. Olguların etyolojik dağılımı

12. ayda hastaların 43'üne (%39.8) psikometrik değerlendirme yapılmıştır. Bu hastaların 35 tanesi (%32.4) yaşıyla uyumlu, 5'i (%4.6) global gelişme geriliği saptanmıştır. 3 hasta (%2.8) tanımlanamamıştır. 24. ayda 36 hastaya (%33.3) psikometrik değerlendirme yapılmıştır. Bunların 30'u (%27.8) yaşıyla uyumlu, 5'i (%4.6) global gelişme geriliği saptanmıştır. 3 yaşındaki psikometrik değerlendirme 22 (%20.4) hastaya yapılmıştır. Bunların da 16'sı (%14.8) yaşıyla uyumlu, 5'i (%4.6) global gelişme geriliği ve 1'i de (%0.9) tanımlanamamıştır.

Olguların nörolojik prognozları psikometrik gelişimleri, epilepsi gelişmesi, eksitus olması, nörolojik muayenede ağır anormallik olması, EEG'de artmış keskin dalga- immatürasyon ve burst supresyon –düşük amplitüd olması, kranyal MR bulgularında diffüz veya multifokal kortikal patoloji veya derin gri cevher anormallikleri esas alınarak değerlendirildi.

Tablo 11. Olguların 12. ve 24. ayda prognoz durumları

Prognoz	12. ay N (%)	24. ay N (%)
Nörolojik muayene yok	17 (15.7)	36 (33.3)
İyi prognoz	33 (30.6)	26 (24.1)
Kötü prognoz	58 (53.7)	45 (41.7)
Toplam	108 (100)	108 (100)

Olguların yenidoğan döneminde çekilen EEG sonuçlarıyla 12. aydaki nörolojik outcome karşılaştırıldığında 27 normal EEG sonucunun 1 yaşında üçte birinde (%33.3) iyi, üçte ikisinde (%66.7) kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür. Yine 27 kişide saptanan hafif artmış keskin dalga deşarjının 1 yaşındayken 17'sinde (%62.9) kötü 10'unda (%37) iyi klinik gidişe sahip olduğu görülmüştür. 2 kişide saptanan burst supresyon ve düşük amplitüdün 2'sinde de kötü prognoza yol açtığı tespit edildi.

Tablo 12. Yenidoğan dönemindeki EEG- 12. ay nörolojik durum karşılaştırması

YD döneminde çekilen EEG	İyi sonuç N (%)	Kötü sonuç N (%)	Toplam N (%)
Normal	9 (33.3)	18 (66.7)	27 (100)
Hafif artmış keskin	10 (37)	17 (63)	27 (100)
Artmış keskin- immatürasyon	4 (30.7)	9 (69.3)	13 (100)
Burst supresyon- düşük amplitüd	0	2 (100)	2 (100)
Toplam	23 (33.3)	46 (66.7)	69 (100)

Yenidoğan döneminde EEG çekilmiş aynı hasta grubunun 24. aydaki nörolojik gelişimi ise tabloda gösterilmiştir.

Tablo 13. Yenidoğan dönemindeki EEG- 24. ay nörolojik sonuç karşılaştırması

YD döneminde çekilen EEG	İyi sonuç N (%)	Kötü sonuç N (%)	Toplam N (%)
Normal	7 (38.8)	11 (61.1)	18 (100)
Hafif artmış keskin	8 (36.3)	14 (63.6)	22 (100)
Artmış keskin- immatürasyon	2 (20)	8 (80)	10 (100)
Burst supresyon- düşük amplitüd	0	1 (100)	1 (100)
Toplam	17 (33.3)	34 (66.7)	51 (100)

2.ayda çekilen Kranyal MR ile 24. aydaki nörolojik outcome karşılaştırmasında ise normal MR bulgularına sahip 3 hastanın da prognozu kötü olmuştur. Kanama saptanan 11 hastanın 10'unda 2 yaşında prognoz kötü olmuştur. 2 hastada multifokal lezyon saptanmıştır ve bunların da prognozları kötüdür.

Tablo. 14. MRG bulguları ile - 24. ay nörolojik sonuçlarının karşılaştırması

MRG 2. ay	Nörolojik klinik gidiş		Toplam N (%)			
	İyi sonuç N (%)		Kötü sonuç N (%)			
Çekilmedi	24	(50)	24	(50)	48	(100)
Normal	0		3	(100)	3	(100)
Kanama	1	(9)	10	(91)	11	(100)
Fokal lezyon	1	(16.6)	5	(83.4)	6	(100)
Multifokal lezyon	0		2	(100)	2	(100)
Derin gri cevher	0		1	(100)	1	(100)
Serebral disgenezi	0		0		0	
Toplam	26	(36.6)	45	(63.3)	71	(100)

5. TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde nöbet geçiren ve kliniğimiz tarafından takiplerine devam edilen olguların retrospektif izlemlerinin değerlendirilmesi ve prognozla ilgili risk faktörlerinin araştırılmasını amaçlayan bu çalışmada literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi YD nöbetli olgularda göreceli olarak erkek fazlalığı dikkati çekmektedir. Bu oranlar genellikle 3.1/2.1 arasında değişmekle birlikte, tüm yayınlarda erkek bebeklerde YD nöbetlerinin daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (50). Genel kanı cinsiyet ile prognoz arasında ilişki olmadığıdır. Olgu serimizde erkek egemenliği (E/K: 3/2) dikkati çekmektedir.

Gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan pretermelerde mortalite, termlere göre daha fazladır ve sekel oranı da daha yüksektir (50). Bu beklenen bir durumdur çünkü doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş birbiriyle güçlü bir ilişki içindedir. Mizrahi'nin bir çalışmasında gestasyon yaşı 28 haftadan küçük bebeklerde nöbet insidansı 20.4/1000 iken bu oran 29-32 haftalık doğanlarda 7.4/1000'e düşmektedir (91). Term bebeklerde ise nöbet insidansı 2.6/1000 oranındadır (91).

Doğum ağırlığı gestasyonel yaşın aksine objektif ve kolay edinilebilen anamnestik bir bilgidir. Doğum ağırlığı ve nöbet gelişim ilişkisi bakıldığında aralarında ters orantılı ama güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir (91). Çalışmamızda nöbet geçiren olguların %65.7'si 2500 gr'ın üzerindeyken %9.3'ü 1000 gr'ın altındaydı (91). Yapılan çalışmalarda bu oran 1000 gr'ın altındaki yenidoğanlarda daha yüksek nöbet riski taşımaktadır. Benzer şekilde Da Silva ve

ark.'nın çalışmasında da term ve preterm bebekler arasında epilepsi gelişim sıklığı karşılaştırılmış ve fark bulunmamıştır (92).

Yenidoğanlarda aktif distres bulguları kötü prognoz ile koreledir (93). Mekonyum aspirasyonu ve 1. dk APGAR skoru <3 olması distresin önemli bulgularıdır 1. ve 5. dk APGAR skorunun düşük olması geç dönemde de nörolojik gelişme geriliği ile ilişkilidir (93). Olgu serimizde ortalama %45 hastanın 1. ve 5. dk APGAR skoru 7-10 arasındaydı. Yapılan bazı çalışmalarda da nöbet geçiren olguların %55'inin 1. ve 5. dk APGAR skoru 9-10 arası bulunmuştur (78). Yine başka bir çalışmada da YD döneminde nöbet geçiren olguların %54.6'sının 5. dk APGAR skoru 8-10 bulunmuştur (94). Olguların %26.7'sinde zor doğum öyküsü mevcuttu. 2 olguda (%1.9) mekonyum aspirasyon sendromu vardı. Başka bir çalışmada nöbet geçiren olguların %11'inde mekonyum aspirasyon sendromuna rastlanmıştır (94).

Doğum salonunda resüsitasyon yapılan yenidoğanlarda nöbet riski artmaktadır. Çalışmamızda %9,3 hastaya serbest oksijen, %7,4 hastaya pozitif basınçlı ventilasyon, %19,4'üne endotrakeal entübasyon ve %6,5'ine de kardiak masaj ve entübasyon uygulanmıştır. Benzer şekilde Pisani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da nöbet geçiren olgularda doğum salonunda endotrakeal entübasyon sıklığı diğer işlemlerden fazladır (78).

Literatüre bakıldığında nöbet insidansı yaşamın ilk 2 gününde en fazladır ve daha sonra dereceli olarak azalmaktadır (91). Olgularımızda nöbet geçiren hastaların %51.7'inde nöbet başlama yaşı 48 saatten sonra gerçekleşmiştir. Başka bir çalışmada 24 saatten daha önce nöbet geçirme sıklığı daha fazla bulunmuştur

ve bu da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (94). Volpe, HİE' li olgularda nöbetin ilk 12 - 24 saatte ortaya çıktığını bildirmiştir (36). Bizim HİE' li olgularımızın %85' inde ilk nöbet doğumu izleyen ilk 48 saat içinde, %15' inde 48 saatten sonra gelişmiştir. Üçsel ve ark.' nın çalışmasında da ilk 72 saat için de ortaya çıkan nöbetlerin %50' sini HİE'li olgular oluşturmaktadır (10).

Yenidoğan döneminde en sık gözlenen nöbet tipi hakkındaki görüşler farklıdır. Literatürde en sık nöbet tipi olarak belirsiz (subtle) tip bildirilmekle birlikte, ikinci sırada klonik tip gösterilmektedir (95). Volpe en sık olarak subtle nöbetlerin (36), Connell ise tonik ve klonik nöbetlerin görüldüğünü bildirmişlerdir (14). Diğer çalışmalarda fokal klonik ve subtle tip nöbetlere sık rastlanırken başka bir çalışmada ise birden fazla nöbet cinsi beraber görülmektedir (94). Literatürde subtle, multifokal klonik, tonik ve myoklonik nöbetlerin kötü klinik gidişle ilgili olduğu bildirilmiştir (93). Olgularımızın nöbet cinslerine bakıldığında en fazla subtle ve tonik nöbetler gözlenmiştir. Bunları sınıflandırılmayan nöbetler izlemektedir. Gözlenen nöbet tipinin etiyolojik nedenlerle ilişkili olduğu, ağır serebral fonksiyon bozukluklarında daha sık tonik nöbetlerin hipokalsemik nöbetlerde ise daha sık görüldüğü çeşitli literatürlerde bildirilmiştir (65). Volpe, HİE' li olgularda gözlenen nöbet tipinin sıklıkla subtle tipte olduğunu vurgulamıştır (36). Kendi serimizde ise HİE'li olgularda en sık olarak %29.6 oranında tonik ve %25.9 oranında myoklonik nöbetler gözlenmiştir. Özen' in çalışmasında ise subtle tip nöbetlere infeksiyonlarda daha çok, HİE' de ise daha az rastlandığı dikkati çekmektedir (96).

İntrapartum asfiksi obstetrik ve YDYBÜ'lerindeki gelişmelere rağmen halen YD nöbetlerinde en sık sorumlu tutulan etiyolojik faktördür. Nöbet geçiren asfiktik bebeklerde diğer nöbet etiyolojilerinden daha kötü prognoz izlenmiştir (93). Nöbet etiyolojisi açısından olgularımız incelendiğinde en sık neden olarak (%25) HİE'nin sorumlu olduğu görülmüştür. Literatürde HİE özellikle matür yenidoğanlarda %52-74 oranında nöbet nedenidir (14). HİE saptanan hastalar sarnat-sarnat sınıflamasına göre %14.8'i evre 1, %66.6'sı evre 2 ve %37'si evre 3 olarak tespit edildi.

Andre ve ark.'nın 71 yenidoğandan oluşan bir seride yaptıkları çalışmada, etiyolojide HİE'nin %49.3, infeksiyonların %24, İKK' ların %14.1 ve metabolik bozuklukların da %5.6 oranında rol oynadığını bildirmişlerdir (97). Ülkemizde 1991 yılında bildirilen bir çalışmada ise bu oran %68 saptanmıştır (98). Yine 1994 yılında yayınlanan 142 vakalık bir çalışmada bu oran ilk 72 saat nöbetleri içinde %50 bulunmuştur (10). Uluslararası yayınlar ve ülkemiz içinde yapılan diğer çalışmalara göre kendi kliniğimizde bu oran daha düşük düzeydedir. Etiyolojik nedenler konusunda ülkemizde yapılan çalışmalar ve literatürden elde edilen veriler birlikte değerlendirildiğinde, obstetrik alanındaki ilerlemeler sayesinde doğum travmaları ve perinatal asfiksi olaylarının azalması sonucunda, YD nöbetlerinin etiyolojisinde HİE'nin payının azaldığı ve oran olarak %70-80'lerden %20-30' lara indiği, buna karşılık halen YD nöbetlerinin en önemli nedeni olmaya devam ettiği görülmektedir.

Literatürde Scher (38) ve Volpe (36), intrakraniyal kanamaların sıklıkla perinatal asfiksiye eşlik ettiğini vurgulamışlardır. Kanama subdural, subaraknoid,

intraparankimal ve periventriküler özellikte olabilir. Subdural hematomlar sıklıkla matür, doğum travması olan bebeklerde siktir (98). Olgularımızdan sadece birinde (%0.9) HİE, intrakraniyal kanama ile beraberdir ve burada kanama subdural kanama şeklindedir. Bu olguda zor doğum öyküsü vardır. Tütüncüoğlu'nun çalışmasında bu oran %10.5' tir (98). Kendi serimizde HİE' ye eşlik eden İKK' lı olgu sayımızın literatür verilerine göre düşük olması dikkat çekici olup, bu durum obstetrik alanındaki gelişmeler ve YD yoğun bakım ve doğum kliniğimizin bu konudaki hassasiyeti sayesinde, doğum travmalarında geçmiş yıllara göre azalma olduğuna işaret etmektedir.

İntrakraniyal kanamalı diğer olgularımız etiolojinin %13.1'inden sorumludur. Kanama etiolojisinde %5.6 parankimal %7.5 intraventriküler kanama mevcuttur. Tekgül ve ark.nın yaptığı bir çalışmada İKK etiolojinin %17'sinden sorumludur (50). 2011 yılında Kanada'da yapılan başka bir çalışmada ise İKK olguların %14'ünden sorumlu tutulmuştur (94). Hastanemizde doğan tüm bebeklere doğumu takiben 1 mgr K vitamini İM olarak yapılmaktadır, hastanemizde doğan olgularımız içinde K vitamini eksikliğine bağlı YD hemorajik hastalığı gelişen yoktur. Ülkemizde 2006 yılında yapılan bir çalışmada İKK etiolojinin %6'sından sorumlun tutulmuş, 1 olguda YD geç hemorajik hastalığına bağlı subdural kanama görülmüştür (99). Gelişmiş ülkelerde yenidoğan dönemi intrakraniyal kanamalarının etiolojisinde nadir bir sebep olan K vitamini eksikliği, ülkemiz şartlarında halen evde doğan bebekler için üzerinde önemle durulması gereken bir sorundur; K vitamini eksikliğine bağlı İKK ve YD nöbeti özellikle ilk 72 saat nöbetlerinde olmak üzere mutlaka düşünülmelidir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda HİE sonrasında nöbet etiyojisinde en önemli nedenler arasında görülen metabolik bozukluklar ve infeksiyonlar, literatürde yine ön sıralarda, ancak daha düşük oranda vurgulanmaktayken İKK' lar ve gelişimsel defektler daha fazla bildirilmektedir. Ülkemizden bildirilen bir seride sepsis ilk 72 saatte %30, 72 saat sonrasında %32 oranında YD nöbeti etiyojisinde HİE sonrasındaki en sık etken olarak gösterilmiştir (10). Aynı çalışmada pürülan menenjit ise ilk 72 saatte %4, 72 saat sonrasında %3 oranında saptanmıştır (10). Bu çalışmada İKK oranı %1 ve SSS gelişim anomalisi oranı %0.7' dir (10). Kendi serimizde ise İKK' lar %13.7, serebral disgenezi %9.2 oranındayken; sepsis ve menenjit oranı %6.5 oranındadır. Ünitemizdeki İKK ve serebral gelişim anomalilerinin oranında artışın nedenleri arasında gelişmiş ülkelerde olduğu gibi artık ülkemizde de görüntüleme olanaklarının daha ileri ve daha kolay ulaşılabilir olması düşünülebilir.

Geçici metabolik bozuklukların yenidoğanlarda görülme sıklığı %7.3 bulunmuştur. Üç olguda (%2.7) hipokalsemik, 4 olguda (%3.7) ise hipoglisemik nöbet mevcuttur. 1 olguda (%0.9) kernikterus saptanmıştır. 50 YD' nı içeren bir çalışmada olgularda %42 oranında hipokalsemik YD nöbetine rastlamışlardır (70), başka araştırmacılar ise bu oranı %2-2.6 olarak saptanmıştır (12). Kendi serimizde hipokalsemik nöbetlerin sıklığının azaldığı dikkati çekmekte; bu farktan, toplumumuzda annelerin beslenme konusundaki artan bilgileri ışığında anne sütü ile beslenmenin önemi konusunda bebeklere gösterilen hassasiyet ile beslenmedeki yüksek fosfat yükünün düşürülmesinin rol oynadığı düşünülmektedir. Olgularımızda hipoglisemi ve hipokalsemi gibi metabolik

bozuklukların HİE' ye de eşlik ettiği gözlenmiş, HİE saptanan 2 olguda hipoglisemi, 2 olguda hipokalsemi, 1 olguda da polisitemi saptanmıştır. Aynı özellik, Eriksson (12) ve Scher (38) tarafından da tanımlanmıştır. Metabolik sebepli nöbetlerde ilk 72 saatte hipoglisemik nöbetlerin, 72 saat sonrasında ise geç hipokalsemik nöbetlerin görülmesi de literatürle uyumlu bulunmuştur (96). 26 olguda nöbete neden olabilecek herhangi bir etiyolojik neden bulunmamıştır. Çalışmamızda %24.1 oranında saptanan bu grup literatürde de %2.4-27 oranında bildirilmektedir (12).

Olgularımız yenidoğan döneminden sonra 3., 6., 12. ve 24. aylarda görülmüş, nörolojik muayeneleri yapılmış, nöromotor gelişimleri değerlendirilmiş, EEG'leri çekilmiştir. 12. ayındaki kontrollerinde psikomotor gelişim geriliği olan olgular ile epilepsi gelişen olguların çocuk nörolojisi polikliniğinden izlemine devam edilmiştir. 3. ayda normal nörolojik muayenesi olan 44 hastanın (%40.7) 32'sinde (%29.6) 24. ayda da normal nörolojik muayene saptanmıştır. 8 hastada (%7.4) eksitus gerçekleşmiştir. 1991 yılında yapılan bir çalışmada YD nöbeti geçiren hastalarda psikomotor gelişim geriliği oranı %37 olarak bildirilmiştir, ancak bu oran olguların 2 yaşındaki psikomotor gelişimlerine ait verilerden elde edilmiştir (98). Eriksson ve ark. izledikleri yenidoğan nöbetli olgularında bu oranı %24.6 olarak bulmuşlardır (12). Bu oran bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 12. ayda hastaların 43'üne (%39.8) psikometrik değerlendirme yapılmıştır. Bu hastaların 35 tanesi (%32.4) yaşıyla uyumlu, 5'i (%4.6) global gelişme geriliği saptanmıştır. 3 hasta (%2.8) tanımlanamamıştır. 24. ayda 36 hastaya (%33.3) psikometrik

değerlendirme yapılmıştır. Bunların 30'u (%27.8) yaşıyla uyumlu, 5'i (%4.6) global gelişme geriliği saptanmıştır. Üç yaşındaki psikometrik değerlendirme 22 (%20.4) hastaya yapılmıştır. Bunların da 16'sı (%14.8) yaşıyla uyumlu, 5'i (%4.6) global gelişme geriliği ve 1'i de (%0.9) tanımlanamamıştır.

Nörolojik muayenesi normal olan herhangi bir bebeğin uzun dönemde klinik gidişi çoğu zaman iyi sonuçlanmaktadır. Bazı çalışmalarda nörolojik muayenenin %100 duyarlı olduğu gösterilmiştir (28). Fakat bizim çalışmamız ve literatürdeki bazı çalışmalar göstermiştir ki hastaların %44-61'inde nörolojik muayene normal ya da hafif anormal olmasına karşın kötü klinik gidişle sonuçlanmıştır. Hastaların %53.7'si 12. ayda ve %41.7'si 24. aydaki nörolojik muayene, psikometrik değerlendirme, MR sonuçları eksitus varlığı, epilepsi gelişimi açısından kötü prognoza sahip olarak bulunmuştur. YD nöbetlerinde mortalite oranı, uluslararası yayınlarda 1975 öncesi için %35-40 iken, 1975 ve sonrası için %17 - 30 oranında bildirilmiştir (28). Çil E. ve ark.'nın (1992) çalışmasında mortalite oranı %40 iken (100), Üçsel ve ark.'nın çalışmasında (1994) %19 olarak saptanmış (10). YD ve çocuk yoğun bakım ünitelerinin yaygın olarak kliniklere girişi, preterm olguların yaşatılması, YD nöbetli olgulara iyi bakım imkanlarının sunulması ve tedavi seçeneklerindeki yenilikler mortalite oranlarındaki bu azalmanın nedenidir (101). Ancak mortalitenin düşmesine karşın, bu çocukların yaşatılabilirliğinin artması beraberinde sekel oranlarındaki artışı getirmiştir (101). Mental retardasyon, serebral palsi ve epilepsi başlıca nörolojik sekeller olup sıklığı çeşitli çalışmalarda %30-65 arasında bildirilmiştir (101). Mental retardasyon ve motor defisitler epilepsiye oranla daha sık rastlanan

sekellerdir. Olgu serimizde 8 hastada (%7.4) eksitus mevcutken %66'sında halen antiepileptik ilaç kullanımı mevcuttur. YD nöbetleri sonrasında epilepsi sıklığı farklı çalışmalarda %3.5 – 50 arasında bildirilmiştir (65). Legido ve ark. nın yaptıkları çalışmada psikomotor gelişim geriliği ve epilepsi gelişimi oranının çalışmamıza benzer şekilde yüksek olmasındaki önemli nokta burada çalışmaya alınan olgular, bahsettiğimiz literatürdeki diğer tüm çalışmalardan farklı olarak EEG ile nöbetleri onaylanmış hastalardan oluşmaktadır. Klinik gözleme dayanarak EEG ile onaylanmaksızın tanı konulan nöbetlerde mortalite %15 – 18 oranında bildirilirken, EEG ile onaylanmış nöbetlerde mortalitenin %32 civarında olduğu belirtilmektedir (102).

Orta-ağır derecedeki EEG anormallikleri önceki çalışmalarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (103). Olguların %74.1'ine yenidoğan döneminde EEG çekilmiş, çekilen EEG'lerinde %30.6'sında hafif artmış keskin dalga deşarjları, %14.8'inde artmış keskin dalga ve immatürasyon, %1.9'unda burst supresyon ve düşük amplitüd saptandı. Olguların %26.9'sı normal bulundu. Diğer çalışmalarda YD nöbetlerinin YD döneminde çekilen EEG'lerinde orta ve ağır anormalliklerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (104). Yapılan bir çalışmada normal ve hafif anormal EEG bulgusu olan hastaların %89'unda iyi klinik gidiş, orta anormal EEG'nin %36'sında ve ağır anormal bulgusu olanların %82'si kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (50). Başka bir çalışmada ise normal ya da hafif anormal EEG sonuçlarına sahip bebeklerin %27'sinde ve orta-ağır anormal EEG'ye sahip bebeklerin %74'ünde kötü klinik gidiş mevcuttu (94). Pisani ve ark.nın 2009 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise normal-hafif anormal EEG

'ye sahip olguların %40'ında kötü klinik gidiş varken orta-ağır anormal EEG bulguları olanların %85'inde kötü klinik gidiş mevcuttu (78). Bizim olgu serimizde YD döneminde çekilen EEG sonuçlarının 12. aydaki nörolojik klinik gidişle karşılaştırıldığında normal EEG'ye sahip bebeklerin %66.7'sinde, hafif artmış keskin dalga deşarjlarına sahip olanların %63'ünde, artmış keskin dalga ve immatürasyona sahip olanların %69.3'ünde ve burst suprazyona sahip hastaların tamamında kötü klinik gidiş izlenmiştir. Bu oranlar 24. aydaki klinik durumla benzer oranlar göstermiştir. Ayrıca yenidoğan döneminde klinikte görülmeyip elektrografik olarak tanı konması mümkün nöbetler de (elektrografik nöbet) olabileceğinden, şüpheli olgularda devamlı simultane EEG kaydı şarttır.

Hastaların 81'ine (%75) TFUSG çekildi. Bunlardan 56 tanesi (%51.9) normal bulundu. Hastaların 12'sinde (%11.1) intraventricüler kanamaya, 6'sında (%5.6) parankimal kanamaya rastlandı. 7 hastada (%6.5) periventricüler lökomalazi bulundu. Pisani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada normal TFUSG olan olguların %67'sinde iyi prognoz saptanırken, 3. ve 4. derece İVK, parankimal kanama, PVL saptanan hastaların %98'inde kötü prognoz izlenmiştir (78).

Yenidoğan ensefalopatisinde MRG yaygın olarak önerilmektedir ve bazal gangliyon veya talamik lezyon varlığına göre prognozu belirlemektedir (94). Perinatal hipoksik iskemi, bazal nukleus ve watershed alanlarındaki hasardan sonra gelişen beyin hasarının ciddiyetini ölçmede bilinen en iyi görüntüleme yöntemidir (50). Difüzyon ağırlıklı MR ve MRS YD beyin görüntülenmesinde yeni sahalardır. Kullanımları periventricüler beyaz cevher lezyonlarında umut

vaat edicidir (50). Çalışmamızda ilk 2 ayda 33 hastaya (%30.5) kraniyal MR çekilmiştir. Bu hastalardan 15 tanesinde (%13.9) intrakranyal kanama, 7'sinde (%6.5) fokal,6'sında (%5.6) multifokal lezyon saptanmıştır. 1 tanesinde (%0.9) derin gri cevher patolojisi ve 1'inde de (%0.9) serebral disgenezi saptanmıştır. MR çekilenlerin 3'ünde (%2.8) patoloji saptanmamıştır. Hastalara 6., 12. ve 24. aylarda kranyal MR tekrarlanmıştır. 2. aydaki MRG sonuçlarıyla 24. aydaki nörolojik klinik gidiş karşılaştırıldığında kanama saptananların %91'inde, fokal lezyon olanların %83.4'ünde, multifokal veya derin gri cevher patolojisi olanların tamamında kötü klinik gidiş saptanmıştır. Normal MR bulgusu olan 3 hastanın tamamında kötü prognoz izlenmiştir. Tekgül ve ark.nın yaptığı çalışmada normal MR bulgusuna ve fokal kortikal hasara sahip hastaların tamamında iyi klinik gidiş izlenmiştir (50). Multifokal-diffüz kortikal hasar ve derin gri cevher hasarında %63'ünde kötü klinik gidiş mevcuttur (50). Başka bir çalışmada da diffüz ağır MR anormalliklerinin kötü prognoz ve ölümle ilişkisi bulunmuştur (105).

Günümüzde epileptik nöbetlerin tedavi edilmesi gerekliliği düşünülmektedir. Buna karşılık, jeneralize tonik postür veya otonomik komponenti ve EEG bulgusu olmayan amorf klinik durumlar gibi nonpileptik olayların antikonvülsif ajanlarla tedavisi gerekmemektedir (36). Çünkü bu nonpileptik olayların, nadir de olsa solunum ve dolaşım fonksiyonunu bozduğuna inanılmakta ve bu fenomenlerin beyine zararlı olmadığı düşünülmektedir (36). Ayrıca bu klinik aktiviteyi baskılamak için çoğunlukla antikonvülsif ilaçların çok yüksek seviyeleri gereklidir (36). Antiepileptik ilaç tedavisine yanıtın kötü olması da prognostik açıdan anlamlıdır. Serimizde

antiepileptik ilaç kullananların %50'sinde tedaviye hızlı cevap verilmiştir. %10.8'inde tedaviye cevap alınamamıştır. Benzer şekilde Pisani ve ark. nın yaptıkları çalışmada da hastaların %53.7'sinde tedaviye cevap hızlı olmuştur (78).

Sonuç olarak gebe takip, doğum salonu ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki gelişmeler hızlı bir şekilde olumlu yönde artmakta, tanı ve tedavi olasılıkları da bu şekilde daha iyi duruma gelmektedir. Bu kapsamda yenidoğan nöbetlerinin tanı ve tedavisi daha doğru, zamanında ve güvenilir şekilde yapılabilmektedir. Yenidoğan nöbetlerinden dolayı mortalite azalmakla birlikte özellikle düşük doğum ağırlıklı pretermilerin hayatta kalma olasılıkları daha fazla olduğu için morbidite ve dolayısı ile nöbetlerden sonra gelişebilecek sekel oranı halen önemli bir oranda devam etmektedir. Bu nedenle yenidoğan nöbetlerinin altında yatan etiyojolojiyi bilmek, hem hızlı tanı hem de müdahale açısından önemlidir. Günümüzde azalmakla birlikte halen hipoksik iskemik ensefalopati önemli bir oranda en sık görülen nedenler arasındadır. Her merkezin ve ülkenin belirli aralıklarla yenidoğan nöbetleri için nedenleri gözden geçirmesi bu açıdan önemlidir. Yenidoğan döneminde nöbet geçiren 108 hastanın etiyojoloji ve prognozlarının incelendiği çalışmamız, ülkemizden az sayıda bildirilen etiyojolojik ve prognostik faktörleri belirlemeye yönelik diğer çalışmalara öncülük etmesi açısından büyük öneme sahiptir.

6. SONUÇLAR

- Yenidoğan döneminde sık rastlanan ve genellikle önemli beyin hasarıyla birlikte olabilen nöbetler, bir hastalık değil, altta yatan asıl patolojinin önemli bir belirtisi olarak ortaya çıkan semptomlardır.
- YD döneminde nöbet geçiren ve Yenidoğan Yoğun Bakım ve Pediatrik Nöroloji Bilimdalı'nda nöbet geçirme nedeni ile takip edilen 108 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların %61'i term ve %56.5'i erkektir.
- Hastalarda en sık tonik nöbet izlenirken (%23.1), subtile 2. sırada yer alıyordu (%20.4). %9,3 olguda birden fazla nöbet tipi izlenirken %21,3 hastanın nöbet cinsi sınıflandırılmadı. 4 hastada (%3,7) status epileptikus mevcuttu.
- Etiyolojik tanılar ve nöbet tipi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, HİE'li olgularda literatürden farklı olarak tonik vasıfta nöbet görülme sıklığı daha fazla olarak bulunmuştur.
- Olguların %48,1'i yaşamın ilk 48 saatinde ve %51,9'u ise 48 saatten sonra nöbet geçirdiği saptanmıştır
- Doğum travmaları ve doğum sırasında yaşanabilecek her türlü solunum sıkıntısı ile ortaya çıkan HİE'ler YD nöbetlerinin en sık nedeni olarak bilinmektedirler. Son yıllarda obstetrik alanda sağlanan ilerlemeler nedeniyle bu etkenin etiyolojideki oranı düşmesine karşın hala birinci sıradaki yerini korumaktadır.

- Etiyolojik olarak en sık neden (%25) hipoksik iskemik ensefalopati bulundu. %13.1 hastada intrakranyal kanama saptanmıştır. Bunların 6'sı (%5.6) parankimal 9'u (%7.5) intraventriküler kanamadır. Hastalarda geçici metabolik bozukluk olarak 4 hastada (%3.7) hipoglisemi, 3 hastada (%2.7) hipokalsemi ve 1 hastada da (%0.9) kernikteryus nöbete neden olmuştur. 4 hastada (%3.7) polisitemi saptanmıştır. 10 hastada (%9.2) serebral disgenezi bulunmuş olup 261 hastada (%24.1) etiyojji saptanamadı.
- Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve literatür birlikte değerlendirildiğinde, yaşamın ilk 3 gününde görülen nöbetlerde etiyojji olarak HİE, İKK ve hipogliseminin öncelikle düşünülmesi, ilk haftadan sonraki nöbetlerde ise SSS gelişimsel bozuklukları ve infeksiyonların araştırılması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Metabolik nedenler arasında hipogliseminin ilk 3 gün, hipokalseminin ise daha sonra çıkacak nöbetlerde ön planda düşünüleceği unutulmamalıdır.
- YD döneminde çekilen EEG' lerin %73.1'inde patoloji vardır. Sekel gelişimi, EEG patolojisi bulunan olgularda %66.7 iken EEG patolojisi bulunmayanlarda %61.2 oranında mevcuttur. EEG patolojisi bulunan olgularda daha yüksek oranda sekel saptanmıştır. EEG patolojisi ile sekel gelişimi arasındaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.018). Verilerimiz literatürle uyumludur.

- Hastalara 2., 6., 12. ve 24. aylarda çekilen MR ile 24. aydaki klinik gidiş karşılaştırıldığında kanama, fokal-multifokal ve derin gri cevher patolojisine sahip hastalarda kötü prognoz izlenmiştir.
- 2 yaşında psikometrik değerlendirme yapılan olguların %16.6'sında gelişme geriliği saptanmıştır.
- Olguların %66'sında epilepsi gelişmiştir. Nöbetler jtk veya fleksör spazm şeklindedir.
- Doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, 1. dk APGAR skoru, resüsitasyon ihtiyacı, status varlığı, antikonvülzan tedaviye direnç, EEG bulguları YD nöbetlerinde en bilinen risk faktörleridir. Olgularda kötü prognostik açıdan anlamlı bulunan risk faktörlerine bakıldığında etiyolojik tanıda evre 3-4 HİE, 3.-4. derece İVK menenjit, beyin malformasyonları, sepsis; nöbet zamanına bakıldığında 48 saatten sonra ortaya çıkması; kraniyal MR'da multifokal-diffüz kortikal hasar ve derin gri cevher hasarı, YD döneminde çekilen EEG'de artmış keskin dalga deşarjları ve immatürasyon, burst supresyon ve düşük amplitüd ve nörolojik muayene'de orta ve ağır anormal bulgular olarak belirlenmiştir.
- Perinatal bakımdaki gelişmelere rağmen yenidoğan nöbetlerinden sonra mortalite ve nörolojik sekel gelişimi halen yüksektir. Bundan dolayı hekimlerin yenidoğan döneminde nöbet geçiren bebeklerin yaklaşımında kısa dönem ve uzun dönem prognostik belirteçlerini hızlı ve kesin bir biçimde planlayıp, diagnostik, terapötik ve davranışsal müdahalelerde bulunmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Renda Y. Beyin matürasyonu ve konvülsiyonların patogenezi. Yenidoğan konvülsiyonları: VII. Çocuk nörolojisi süreli eğitim semineri, Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nöroloji Ünitesi ve Çocuk Nörolojisi Derneği. Ankara 1989:5-11.
2. Jabbour JT, Dueas DA, Gilmartin RC, Gottlieb MI: Pediatric Neurology Handbook.1976.
3. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Neurology of the newborn. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001:178-214.
4. Andre M, Matisse N, Vert P. Prognosis of neonatal seizures. In: Wasterlain C, Vert P, eds. Neonatal seizures. New York, NY: Raven Pres; 1990: 61-67.
5. Scher MS, Aso K, Beggarly ME, Hamid MY, Stepe DA, Painter MJ. Electrographic seizures in preterm and fullterm neonates: clinical correlates, associated brain lesions, and risk for neurologic sequelae. Pediatrics. 1993;91:128-134.
6. Brett, EM. Paediatric Neurology, second edition. Longman Group UK, 1991; 12: 318-25.
7. Holden KR, Mellits ED, Freemon JM: Neonatal seizures. Pediatrics.1982; 70: 165-176.
8. Ronen GM, Penny S. Epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland, Canada: a five-year cohort. Epilepsia 1995;36:18.

9. Rose AI, Crocco JB: Seizures In The Newborn. Current Therapy In Neurologic Disease (2. ed): Johnson R, BC Decker Inc. Toronto, Philadelphia. 1987; 22-24.
10. Üçsel R, Çoban A, Metin F, Karabıyık N, Rodopman R. Yenidoğan konvülsiyonlu olgularımız. İst. Çocuk Klin. Dergisi. 1994; 29: 155-61.
11. Brown JK, Minns RA. Seizure disorders. Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery. Newyork, 1988; 487- 513.
12. Eriksson M, Zetterström R: Neonatal convulsions. Acta Ped. Scand.1979; 68: 807-811.
13. Zaimoğlu MR. Yenidoğan konvülsiyonlarının etiyolojik dağılımı. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, uzmanlık tezi. İstanbul, 1985.
14. Connell J, Oozer R, Vries LD, Dubowitz LMS, Dubowitz V: Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: diagnostic and prognostic considerations. Arch Dis Child. 1989; 64: 452-458.
15. Bassan H, Bental Y, Shany E, et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management. Pediatr Neurol 2008; 38: 415e21.
16. Scher MS, Painter MJ: Controversies Concerning Neonatal Seizures. The Pediatric Clinics of North America, ed: Pellock JM, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1989; 36(2): 281-310.
17. Glass HC, Glidden D, Jeremy RJ, Barkovich J, Ferriero DM, Miller SP. Clinical neonatal seizures are independently associated with outcome in

infants at risk for hypoxic-ischemic brain injury. *J Pediatr* 2009; 155: 318e23.

18. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanisms and management. *Clin Perinatol* 2009; 36: 881e900.
19. Delorenzo RJ, Towne AF, Pellock JM, et al. Increased seizure susceptibility of the immature brain. *Dev Brain Res* 1992, 33: 15-25.
20. Neonatal seizures: An Update on Mechanisms and Management. Frances E. Jensen, MD. *Clin Perinatol*, 2009 December; 36 (4):881.
21. Sanchez RM, Jensen FE. Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia* 2001;42:577-85.
22. Friedman LK, Avallone JM, Magrys B. Maturation effects of single and multiple early-life seizures on AMPA receptors in prepubescent hippocampus. *Dev Neurosci* 2007;29:427-37.
23. Ni H, Jiang YW, Bo T, Wang JM, Pan H, Wu XR. Long-term effects of neonatal seizures on subsequent N-methyl-D-aspartate receptor-1 and gamma-aminobutyric acid receptor A-a 1 receptor expression in hippocampus of the Wistar rat. *Neurosci Lett* 2004;368:254-7.
24. Sanchez RM, Dai W, Levada RE, Lippman JJ, Jensen FE. AMPA/kainate receptor-mediated downregulation of GABAergic synaptic transmission by calcineurin after seizures in the developing rat brain. *J Neurosci* 2005;25:3442-51.

25. Raol YH, Zhang G, Lund IV, Porter BE, Maronski MA, Brooks-Kayal AR. Increased GABAA-receptor $\alpha 1$ -subunit expression in hippocampal dentate gyrus after early-life status epilepticus. *Epilepsia* 2006; 47:1665-73.
26. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 2005; 11: 1205e13.
27. Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 77e9.
28. Zupanc LM. Neonatal seizures. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 961-962
29. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji: Fetal Gelişim. İstanbul: NobelTıp Kitabevi, 2000; 2: 29- 30.
30. Zupanc ML. Neonatal seizures. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:961-78.
31. Yager JY, Armstrong EA, Miyashita H, Wirrell EC. Prolonged neonatal seizures exacerbate hypoxic-ischemic brain damage: correlation with cerebral energy metabolism and excitatory amino acid release. *Dev Neurosci* 2002;24:367-81.
32. de Rogalski Landrot I, Minokoshi M, Silveira DC, Cha BH, Holmes GL. Recurrent neonatal seizures: relationship of pathology to the electroencephalogram and cognition. *Brain Res Dev Brain Res* 2001; 129:27-38.
33. McCabe BK, Silveira DC, Cilio MR, et al. Reduced neurogenesis after neonatal seizures. *J Neurosci* 2001;2:2094-103.

34. Cilio MR, Sogawa Y, Cha BH, Liu X, Huang LT, Holmes GL. Long-term effects of status epilepticus in the immature brain are specific for age and model. *Epilepsia* 2003;44:518-28.
35. Sankar P, Shin DH, Liu HT, et al. Patterns of status epilepticus induced neuronal injury during development and long term consequences. *J Neurosci* 1998; 18: 8382-93.
36. Volpe JJ: Neonatal seizures: current concepts and revised classification. *Pediatrics* 84: 422- 28, 1989.
37. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008: 203-244.
38. Scher MS, Painter MJ, Bergman L, et al. Recognition and classification of neonatal seizures: Clinical correlation and outcome. *Pediatr Neurol* 1989; 5:17-24.
39. Hirsch E, Velez A, Shellal F, et al. Electroclinical sign of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol* 1993; 34: 835-41.
40. Miles DK, Holmes GL. Bening Neonatal Seizures. *J. Clin Neurophysial* 1990;7. 369-79.
41. Goldberg HJ, Sheehy EM. Fifth day fits: an acute zinc deficiency syndrome? *Arch Dis Child* 1982; 8: 633-5.
42. Djukic A, Lado FA, Shinnar S, et al. Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other? *Epilepsy Res* 2006; 1: 68-76.

43. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 409-18.
44. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 398-407.
45. Mizrahi EM, Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005:17-38.
46. Lombroso CT. Neonatal seizures: gaps between the laboratory and the clinic. *Epilepsia* 2007;48(Suppl. 2):83-106.
47. Boylan GB, Pressler RM, Rennie JM, Morton M, Leow PL, Hughes R, Binnie CD. Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol* 1999;41: 819-25.
48. Mizrahi EM, Clancy RR, Dunn JK, et al. Neurological impairment, developmental delay, and postneonatal seizures 2 years after video-EEG documented seizures in near-term and term neonates: report of the Clinical Research Centers for Neonatal Seizures. *Epilepsia* 2001; 42:102-3.
49. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. *Neurology* 2000; 55:506-13.
50. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006;117:1270-80.

51. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ Jr, Lerer T, Eisenfeld L. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002;140:707-12.
52. Bergman I, Painter MJ, Hirsch RP, Crumrine PK, David R. Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit. *Ann Neurol* 1983;14:642-7.
53. Mercuri E, Cowan F, Rutherford M, Acolet D, Pennock J, Dubowitz L. Ischaemic and haemorrhagic brain lesions in newborns with seizures and normal Apgar scores. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73:F67–F74.
54. Rose AL, Lombroso CT; Neonatal seizures states. *Pediatrics.*1970; 45: 404-25.
55. Levene M.I. Aetiology Of Neonatal Seizures. İn: *Pediatric perspectives on epilepsy.* Ed. Ross- Reynolds John Wiley and Sons. Chicester- NY- Brisbane- Toronto-Singapore. 1985: 11-15.
56. Volpe JJ. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspects. In: Volpe JJ (ed). *Neurology of the Newborn.* Philadelphia: WB Saunders, 2001: 331-394.
57. Badr Zahr LK, Purdy I. Brain injury in the infant: the old, the new, and the uncertain. *J Perinat Neonatal Nurs* 2006; 20: 163-175.
58. Okten A, Kamacı R, Mocan H. Hipoksik iskemik ensefalopatili 37 yenidoğanın bir yıllık izlemi ve norolojik sekel oranları. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997;40:61-71.

59. Acunaş B, Celtik C, Garipardıç M, Karasalihođlu S. Perinatal asfiksili yenidoğanların etyoloji, klinik ve prognoz acısından değerlendirilmesi. *T Klin J Pediatr* 1999;8:21-6.
60. Turk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Calışma Grubu. Turkiye’de yenidoğan yoğun bakım unitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktorleri, insidans ve kısa donem prognozları. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:123-9.
61. Schifrin BS. The CTG and the timing and mechanism of fetal neurological injuries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:437-56.
62. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976;33:696-705.
63. Gazzolo D, Frigiola A, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H et al. Diagnostic accuracy of S100B urinary testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PLoSOne* 2009;4:e4298.
64. Andrew Whitelaw. Periventricular hemorrhage: A problem still today. *Early Human Development* 88 (2012) 965–969.
65. Mizrahi EM, Kellaway P: Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837-1844.
66. Scher MS, Pittburg PA: Ischemic cerebrovasculer lesions in neonates. *Ann Neurol* 1986; 20: 394-395.
67. Approach to neonatal seizures. *Pediatr* 2012 51: 415 originally published online 21 September 2011 Lalitha Sivaswamy.

68. Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal symptomatic and asymptomatic hypoglycemia: a follow-up study of 151 children. *Dev Med Child Neurol* 1972; 14: 603-614.
69. Portale A. Blood calcium, phosphorus and magnesium. In: Favus M, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:115–118.
70. Dennis J: Neonatal convulsions: aetiology, late neonatal status and long term outcome: *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 143-158.
71. Drew JH, Guaran RL, Cichello M, Hobbs JB. Neonatal whole blood hyperviscosity: the important factor influencing later neurologic function is the viscosity and not the polycythemia. 1997; 17: 67-72.
72. Rosenkrantz TS, Philipps AF, Skrzypczak PE, Raye JR. Cerebral metabolism in the newborn lamb with polycythemia. *Pediatr Res* 1988; 23: 329-33.
73. Gordon N. Pyridoxine dependency: an update. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:63-5.
74. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet*. 2005;365:482-487.
75. Miller SP, Tasch T, Sylvain M, Farmer JP, O’Gorman AM, Shevell MI. Tuberous sclerosis complex and neonatal seizures. *J Child Neurol*. 1998;13:619-623.

76. Mellits ED, Holden KR, Freeman JM. Neonatal seizures: II—a multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics*. 1982;70(2):177–185
77. Bye AM, Cunningham CA, Chee KY, Flanagan D. Outcome of neonates with electrographically identified seizures, or at risk of seizures. *Pediatr Neurol*. 1997;16(3):225–231
78. Francesco Pisani A Scoring System for Early Prognostic Assessment After Neonatal Seizures *Pediatrics* 2009;124:e580;
79. Ballweg DD. Neonatal seizures: an overview. *Neonatal Netw*. 1991; 10(1): 15-21.
80. Weiner SP, Painter MJ, Geva D, Guthrie RD, Scher MS. Neonatal seizures: electroclinical dissociation. *Pediatr Neurol*. 1991;7:363-368.
81. Gücüyener K. YD konvülsiyonlarının tedavisi. YD semineri: Gazi Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Ankara. 1994: 44-8.
82. Fenichel GM. *Clin. Pediatric Neurology: A Signs And Symptoms Approach*, second edition. WB. Saunders Company. 1993: 1-17.
83. Jain S, Maheshwari MC. A prolonged prospective follow up study of 306 epileptic patients in New Delhi. *Acta Neurol scand* 1991; 84: 471-4.
84. Swaiman KF, Neale EA, Schrier BK, Nelson PG. Toxic effects of phenytoin on developing cortical neurons in culture. *Annals of Neurology*. 1983; 13: 48-52.

85. Schubert S, Brandl U, Brodhun M, Ulrich C, Spaltmann J, Fiedler N, Bauer R. Neuroprotective effects of topiramate after hypoxia-ischemia in newborn piglets. *Brain Res.* 2005; 1058:129–36.
86. Nelson textbook of pediatrics 19th edition syf:2037.
87. Watanebe K, Kuruyanagi M, Miyazaki S. Neonatal seizures and subsequent epilepsy. *Brain and Development.* 1982; 4: 341-6.
88. Tekgul H, Bourgeois BF, Gauvreau K, Bergin AM. Electroencephalography in neonatal seizures: comparison of a reduced and a full 10/20 montage *Pediatr Neurol.* 2005 Mar;32(3):155-61.
89. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development.* 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corp; 1993.
90. Miller V, Onotera R.T, Deinard A.S: Denver Developmental Screening Test: Cultural Variations in Southeast Asian Children. *J. Pediatr,* 1984 (104)3: 481-483.
91. Rima M. Saliba, J. Fred Annegers, and Eli M. Mizrahi. Incidence of Neonatal Seizures in Harris County, Texas, 1992- 1994 *American Journal of Epidemiology*
92. Da Silva GFL, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 2004; 30: 271-277.
93. Jarred Garfinkle and Michael I. Shevell Predictors of Outcome in Term Infants With Neonatal Seizures Subsequent to Intrapartum Asphyxia *J Child Neurol* 2011 26: 453

94. Prognostic factors and development of a scoring system for outcome of neonatal seizures in term infants *European journal of pediatric neurology* 15 (2011) 222 e229.
95. Calciori G, Perlamon JM, Volpe JJ. Seizures in the neonatal intensive care unit of the 1980s: types, etiologies, timing. *Clinical pediatric (phila)* 1988; 27(3): 119-23.
96. Özen YK. Yenidoğan konvülsiyonlarında etyoloji. SB Ankara Hastanesi, uzmanlık tezi. Ankara 1995.
97. Andre M, Matisse N, Vert P, Debrulle C. Neonatal seizures recent aspects. *Neuropediatrics*. 1988; 19: 201-7.
98. Tütüncüoğlu S. Yenidoğan konvülsiyonlu olguların prospektif değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, uzmanlık tezi. 1991.
99. Yıldırım S. Yenidoğan konvülsiyonlarında etyoloji ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. Bakırköy doğumevi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, uzmanlık tezi, 2006.
100. Çil E, Eralp Ö. Yenidoğan konvülsiyonlarında prognoz. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*. 1992; 35: 295-301.
101. Legido A, Clancy RR, Berman PH. Neurological outcome after electroencephalographically proven neonatal seizures. *Pediatrics* 1991, 88: 583-96
102. Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. *Epilepsia* 1988; 29: 256-61.

103. Holmes GL, Lombroso CT. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. *J Clin Neurophysiol*.1993;10:323-352.
104. Neurocritical Care for Neonates Hannah C. Glass, NIH public Access 2010 June; 12(3): 421–429. doi:10.1007/s12028-009-9324-7.
105. Michael J. Neonates With Seizures: What Predicts Development? *J Child Neurol* 2012 27: 1022

8. ÖZET

Nöbetler yenidoğan dönemindeki nörolojik hastalıkların en önemli belirtilerindendir. Genellikle beyin hasarlarının ilk ve tek belirtisi olabilirler. Klinik nöbet, bir grup nöronun ani, paroksizmal depolarizasyonu sonucu ortaya çıkan geçici nörolojik işlev değişikliğidir. Bu değişiklikler motor, davranışsal veya otonomik işlevlerde, bilinç değişikliği ile birlikte veya birlikte olmadan görülebilir. Yenidoğan döneminde nöbet insidansı %0.2-0.3 olarak bilinmektedir. Yıllık insidans %0.4 olarak bildirilmiştir. Nöbet geçiren yenidoğan ölüm, gelişme geriliği, nörolojik bozukluk ve geç dönem epilepsi açısından risk altındadır. Bir çok çalışmada HİE 'nin etyolojide başta yer aldığı görülmüştür. Bu çalışma yenidoğan yoğun bakımında nöbet geçiren olguların etiyolojik profilini, nöbetlerin nörogelişim basamakları üzerindeki etkilerini saptamak amaçlı yapılmıştır.

2007-2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatarak takip edilen ve klinik olarak nöbet ya da nöbet şüphesi olan 108 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların nörolojik muayenesi, elektroensefalografi bulguları ve etiyolojiye yönelik yapılan tanısal testleri (Nörogörüntüleme, metabolik testler) incelendi. Nöbetin başlama yaşı, nöbet tipi, gestasyonel yaş gibi olası prognostik belirleyiciler kaydedildi. Etiyolojiye yönelik saptanan her bulgunun frekans analizleri yanı sıra olası prognostik faktörlerle olan ilişkisine bakıldı (SPSS 16.0 ile Fischer exact test).

Yüz sekiz olgudan 82'sinde (%75.9) etiyoloji saptandı. Hipoksik iskemi en fazla saptanan (%25.9) etiyolojik faktör olarak bulundu. Olguların 47'si (%43.5) kız, 61'i (%56.5) erkekti. Hastaların 42'si (%38.9) preterm iken 66'sı (%61.1) term olarak kaydedildi. Hastaların nörolojik görüntülemeleri (MRI, EEG ve transfontanel USG) ve nöbet başlama zamanı ve nöbet tipleri ile ilgili ayrıntılı dökümantasyon yapıldı.

Yenidoğan döneminde çekilen EEG'si normal olan hastaların %66'sında, hafif artmış keskin dalga deşarjı olanların %62.9 'unda, artmış keskin dalga ve immatürite olanların %69'unda ve burst supresyonu olanların tamamında 12. ay nörolojik gelişim kötü gidişli olarak saptandı.

Yenidoğan nöbetlerinde nörolojik prognozdaki en iyi belirteç altta yatan etiyoloji ve spesifik elektroensefalografi bulgularıdır. Zamanla yenidoğan nöbetlerinin etiyolojisi değişebilmektedir. Obstetrik ve yenidoğan bakımındaki gelişmelere rağmen halen yenidoğan nöbetlerinin en sık rastlanan sebebi serebral hipoksik iskemidir. Yenidoğan nöbetlerinde erken ve efektif tedavi için her yenidoğan yoğun bakım ünitesinin periyodik aralıklarla etiyolojik ve prognostik faktörleri gözden geçirmesi ve tedavi stratejilerini belirlemesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, nöbet, prognostik faktörler

9. SUMMARY

The objectives of this study were to describe the etiologic profile and neurodevelopmental outcome of neonatal seizures in neonatal intensive care and to identify predictors of neurodevelopmental outcome.

One hundred and eight infants with clinical neonatal seizures underwent neurologic examination, electroencephalograph (EEG), and diagnostic tests in newborn period. Age of onset, types of seizures, formal neurodevelopmental tests, birth weight, Apgar score were identified. We tested the prognostic value of seizure etiology, neurologic examination, EEG.

We found etiology in 108 of 72 infants. Cerebral hypoxia-ischemia and intracranial hemorrhage were most common. Cerebral hypoxia- ischemia was found 25,9 %. Intracranial hemorrhage was 14,8 %, hypoglycemia was 5,6 %, cerebral dysgenesis was 2,8 %, metabolic disorders were 4,6 %, etiology unknown was 24,1 %. Normal neonatal EEG was found 26.8 %, mildly abnormal EEG was 30.6 %, moderate/severely abnormal EEG was found 16.6 %.

The most important prognostic factors are seizure etiology and background EEG patterns. Etiologic profile of neonatal seizures can change. In spite of developing in obstetric and neonatal management global cerebral hypoxia-ischemia is the most common etiology.

Key Words: Newborn, konvulsion, prognostic factors

10. ÖZGEÇMİŞ

ADI/SOYADI : GÜNTÜLÜ GÖKDOĞAN

DOĞUM TARİHİ : 02.07.1982

DOĞUM YERİ : SENİRKENT/ISPARTA

İLKOKUL : ISPARTA FATİH İLKÖĞRETİM OKULU (1989-1993)

ORTA OKUL : ISPARTA ANADOLU TİCARET MESLEK LİSESİ (1993-1997)

İNGİLİZCE HAZIRLIK (1993-1994)

LİSE : ÖZEL ISPARTA FEN LİSESİ (1997-2000)

ÜNİVERSİTE : GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (2000-2007)
İNGİLİZCE HAZIRLIK (2000-2001)

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR : GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ABD (2007-...)